nesis giessen 1896

Zur

Kenntniss des Toluylendiaminikterus.

Eine experimentelle Untersuchung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der veterinär-medicinischen

Doktorwürde

der

Hohen medicinischen Fakultät

der

Grossherzoglich Hessischen Ludewigs-Universität Giessen

vorgelegt von

Ludwig Bernhardt

approb. Thierarzt aus Heilbronn a. N.

WAF p.v. 156

Giessen 1896.

...sh. Hof- und Universitäts-Druckerei Curt von Münchow.

2. Polymethylenediamines

S+TD

THE NEW YORK PUBLIC LIBRARY
ASTOR, LENOX AND TILDEN FOUNDATIONS
R 1922 L

THE NEW YORK PUBLIC LIBRARY
ASTOR, LENOX AND TILDEN FOUNDATIONS.
1902

Das grosse Interesse, welches man gegenwärtig den Erkrankungen der Schilddrüse und insbesondere den feineren Veränderungen derselben, sowohl bei Primärerkrankungen der Drüse selbst, als auch bei den durch anderweitige Störungen des Organismus bedingten Folgezuständen in derselben, entgegenbringt, veranlasste mich einige Untersuchungen in dieser Richtung vorzunehmen. In erster Linie schien mir von Interesse die von Hürthle behauptete Beziehung bestimmter Schilddrüsenveränderungen zu dem Ikterus einer erneuten Untersuchung zu unterziehen, da, wie mir scheint, nicht einwandsfrei erwiesen ist, ob der Gehalt des Blutes an Gallenbestandtheilen, d. h. also der Ikterus selbst die Schilddrüsenveränderungen hervorruft, oder ob nicht vielmehr Veränderungen des Blutes, Verarmung desselben an rothen Blutkörperchen, resp. die Zerstörung derselben, die eigentliche Ursache für die veränderte Funktion der Schilddrüse ist.

Nach Hürthle[1]) kann die Schilddrüse künstlich zu gesteigerter Thätigkeit gereizt werden. Als solche Reize wirken nach seiner Angabe:

1) Entfernung des grössten Theils der Drüse; der zurückbleibende Rest wird dadurch zu gesteigerter Thätigkeit angeregt.

---

[1]) K. Hürthle, „Beiträge zur Kenntniss des Sekretionsvorgangs in der Schilddrüse". Pflüger's Arch. für die gesammte Physiologie. 56. Band. S. 11.

2) Der Uebertritt von Galle in's Blut.

Diese gesteigerte Sekretion in der Schilddrüse soll eintreten, gleichgiltig ob der Ikterus veranlasst war durch die Unterbindung des Ductus choledochus oder durch Vergiftung mit Toluylendiamin. Da die von Hürthle gefundenen diesbezüglichen Thatsachen in Beziehung auf die Unterbindung des Ductus choledochus von Müller [1]) im Grossen und Ganzen eine Bestätigung gefunden haben, beschloss ich die andere, von Müller nicht berücksichtigte Seite der Frage, ob der durch Toluylendiamin erzeugte Ikterus dieselben Schilddrüsenveränderungen veranlasst, einer Prüfung zu unterziehen.

Bei diesen Untersuchungen, welche im Wesentlichen eine Bestätigung der Hürthle'schen Angaben ergeben haben, bin ich je länger je mehr zu der Ueberzeugung gekommen, dass die bisherigen Angaben über die Wirkung des Toluylendiamins in einzelnen nicht unwesentlichen Punkten den Thatsachen nicht entsprechen. Ich entschloss mich daher sehr bald, zunächst nur die Wirkungen dieser Substanz zu studiren und lege die Resultate dieser Untersuchungen, indem ich einstweilen ganz von denen in Bezug auf die Veränderungen in der Schilddrüse absehe, hier vor.

Meine Versuchsthiere waren fünf junge, kräftige und gesunde Hunde und zwei etwas ältere Kater.

Die Präparate von Toluylendiamin, die bei diesen Versuchen verwendet wurden, stammten aus den chemischen Fabriken von Dr. Grübler in Leipzig, Kahlbaum in Berlin und Merck in Darmstadt. Das Nähere bezüglich ihrer Löslichkeit, Farbe etc. wird bei den einzelnen Versuchen erwähnt werden. Das Toluylendiamin wurde den Thieren theils subcutan, theils per os applicirt. Stadel-

---

[1]) Müller, Beiträge zur Histologie der normalen und erkrankten Schilddrüse. Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Bd. 19. S. 127.

mann[1]) hat bei seinen Studien über den Ikterus ausgedehnte Versuche mit Toluylendiamin gemacht. Ich hielt mich daher bei meinen ersten Experimenten zunächst an seine Angaben über Lösung, Zusätze und Applikation des Präparates bei den Versuchsthieren. So sagt er in dem Abschnitt, der dem Bericht über seine Versuche vorangeschickt ist, dass man das gelöste Toluylendiamin mit Essigsäure neutralisirt den Thieren sehr leicht per os und subcutan beibringen könne, und dass die Injektionen nur mässig schmerzhaft zu sein scheinen. Ich habe aber sowohl bei den beiden Katern, als auch bei den Hunden die Wahrnehmung gemacht, dass die mit ganz wenig Essigsäure versetzte Toluylendiaminlösung sich erstens bedeutend dunkler färbte und zweitens bei der subcutanen Applikation den Thieren solche Schmerzen bereitete, dass zwei Männer manchmal nicht im Stande waren, die Thiere so lange zu halten, bis die Injektion gemacht war. Die subcutane Injektion der Toluylendiaminlösung ohne Essigsäurezusatz gelingt sehr leicht, die Thiere haben gar kein Schmerzgefühl, denn sie geben während der Applikation nicht den leisesten Laut von sich und halten so ruhig, dass ich bei den Hunden einige Male die Injektion ganz allein, ohne Beihülfe, ausführen konnte. Ausserdem ist die Wirkung des Toluylendiamins ohne Essigsäurezusatz ebenso prompt, wie die mit Essigsäure versetzte Lösung.

Aus dem oben angeführten Grunde mussten bei den Untersuchungen die Veränderungen des Blutes in Folge der Einwirkung des Toluylendiamins ganz besonders geprüft werden. Ich nahm deshalb bei den Hunden, die mir als Versuchsthiere dienten, bevor ich ihnen das Toluylendiamin einverleibte, eine mehrmalige Zählung der rothen Blutkörperchen vor und zwar an verschiedenen Tagen. Diese Zählungen wurden ausgeführt mit dem Blutkörperchenzähl-

---

[1]) Stadelmann, „Der Ikterus und seine verschiedenen Formen.“ Stuttgart 1891.

apparat von Thoma-Zeiss. Als Zusatzflüssigkeit zum Blut benutzte ich die von Hayem für diesen Zweck angebene, welche die Blutkörperchen in ihrer Form sehr schön erhält. Es wurden allemal 128 Felder abgezählt. Ausserdem wurde vor dem Versuch das Körpergewicht der Thiere festgestellt und eine mehrmalige chemische Untersuchung des Harns vorgenommen.

Ich will nun im Folgenden der Reihe nach die einzelnen Versuche mittheilen.

I. Versuch.

Kurzhaariger männlicher Bastardhund, $1^1/_2$ Jahre alt, von guter Gesundheit und kräftiger Constitution. Das Thier ist munter und verzehrt sein Futter, welches zum grössten Theil aus Fleisch besteht, mit bestem Appetit. Das Körpergewicht beträgt 10 kgr. Vor dem Versuch werden 8 Zählungen der rothen Blutkörperchen vorgenommen. Das Blut dazu wird an der Innenfläche des Ohrs, die allemal gründlich gereinigt wird, durch Einstich gewonnen. Als Durchschnitt dieser 8 Zählungen wird festgestellt, dass im cbmm Blut dieses Hundes 8536875 rothe Blutkörperchen sich finden. Bei der zweimaligen Untersuchung des Harns vor dem Versuch wurde gefunden, dass weder Eiweiss, noch Gallenfarbstoff darin vorhanden waren.

Am 13. April 1896 bekam der Hund per os 0,2 g Toluylendiamin (Grübler). Dieses Präparat besteht aus bräunlichgelben länglichen Krystallen von der Grösse eines Kümmelkorns und darüber. In heissem Wasser löst es sich leicht auf und bildet eine schwachgelbe, klare, durchsichtige, geruchlose Flüssigkeit, welche bei Zusatz von etwas Essigsäure rothbraun wird.

14. April. Im Befinden des Hundes ist keine Aenderung eingetreten; Appetit gut, an den sichtbaren Schleimhäuten ist nichts besonderes zu bemerken. Die Untersuchung des Harns ergibt in Bezug auf etwaiges Vorhandensein von Ei-

weiss und Gallenfarbstoff ein negatives Resultat. Die Zahl der rothen Blutkörperchen im cbmm Blut ist nicht vermindert. 0,3 g Toluylendiamin per os.

15. April. Der Hund hat gestern das Futter, welches ihm nach dem Eingeben des Toluylendiamin verabreicht wurde, erbrochen und den ganzen Tag nichts mehr zu sich genommen. Heute ist er nicht mehr ganz so munter, wie sonst, nimmt aber einige kleine Leckerbissen an. An den sichtbaren Schleimhäuten ist noch keine Gelbfärbung zu bemerken. Die Zahl der rothen Blutkörperchen ist noch nicht vermindert. Der Harn ist heute etwas dunkler bräunlichgelb. Die Untersuchung desselben auf Eiweiss mit der Essigsäure-Ferrocyankaliumreaktion erzeugt leichte Trübung. Die Gmelin'sche Reaktion auf Gallenfarbstoff fällt negativ aus. Die spektroskopische Untersuchung des Harns auf Blutfarbstoff schliesst das Vorhandensein desselben in jeder Form aus. 0,3 g Toluylendiamin per os.

16. April. Der Hund hat von gestern auf heute ganz wenig gefressen und auch das Wenige wieder erbrochen. Stimmung etwas gedrückt. Gelbfärbung an den sichtbaren Schleimhäuten nicht wahrnehmbar. Die Zahl der rothen Blutkörperchen beträgt 8159375 im cbmm; sie ist also etwas vermindert. Der Harn kann nicht untersucht werden, weil nur wenig entleert wurde und dies wenige mit erbrochenem Mageninhalt vermischt ist. 0,3 g Toluylendiamin per os.

17. April. Der Hund hat gestern 1 Pfund rohes, von Fett befreites, Pferdefleisch mit Appetit verzehrt und nichts davon erbrochen. Skleren und Maulschleimhaut sind etwas blasser; die Stimmung des Hundes ist etwas mehr gedrückt. Die Zahl der rothen Blutkörperchen ist nicht wesentlich weniger geworden. Der Harn ist rothbraun, undurchsichtig. Die Untersuchung auf Eiweiss ergibt Ausscheidung einiger leichter Flocken. Die Gmelin'sche Reaktion gibt kein deutliches Resultat. Die spektroskopische Untersuchung lässt nicht auf Vorhandensein von Blutfarbstoff im Harn

schliessen. Der Koth ist mässig fest, grünschwarz. 0,4 g Toluylendiamin per os.

18. April. Der Hund macht heute den Eindruck eines schwer erkrankten Thieres. Er ist matt, theilnahmlos, hat gestern keine Nahrung, nur etwas Wasser zu sich genommen. Die Schleimhäute der Augen und des Mauls sind sehr blass und haben einen verwaschen gelblichen Farbenton.

Der Harn ist sehr dunkelbraun, enthält kein Eiweiss, dagegen ist das Vorhandensein von Gallenfarbstoff darin durch die Gmelin'sche und Gmelin-Rosenbach'sche Reaktion deutlich nachzuweisen. Vorhandensein von Blutfarbstoff im Harn ist durch das Spektroskop nicht zu erkennen. Koth wird wenig abgesetzt. Derselbe ist mässig fest, von graugrünschwarzer Farbe. 0,4 g Tol. per os.

19. April. Der Hund hat gar keine Nahrung zu sich genommen und ist heute sehr elend. Dargebotenes frisches Wasser nimmt er gierig auf, erbricht es aber nach ganz kurzer Zeit wieder. Dieses erbrochene Wasser sieht bräunlichgelb aus. Die sichtbaren Schleimhäute sind blassgelb verfärbt.

Harn wurde nur wenig abgesetzt; er hat eine braungelbe Farbe. Die Gmelin'sche und Gmelin-Rosenbach'sche Reaktion ergeben, dass demselben Gallenfarbstoff beigemischt ist. Koth ist wenig abgesetzt, von weicher Consistenz, grünschwarz. Die spektroskopische Untersuchung auf das Vorhandensein von Blutfarbstoff im Harn ist ergebnisslos.

Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin.

20. April. Der Hund hat gestern keine Nahrung zu sich genommen. Heute ist er munterer. Frisches Wasser trinkt er gierig. An den Skleren und an der Maulschleimhaut ist ausgesprochener Ikterus wahrzunehmen. Der aufgefangene Harn reagiert sauer. Die Untersuchung desselben ergibt, dass ziemlich viel Eiweiss darin enthalten ist,

ebenso Gallenfarbstoff. Die spektroskopische Untersuchung schliesst das Vorhandensein von Blutfarbstoff darin aus. Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin, wird gegen Nachmittag viel munterer und nimmt $^1/_2$ Liter Milch zu sich. Die sichtbaren Schleimhäute sind nicht mehr so stark gelb gefärbt.

21. April. Der Hund ist heute wieder sehr munter und lebhaft, nimmt mit grosser Gier etwa 1 Liter Milch zu sich. Die sichtbaren Schleimhäute sind noch verwaschen blassgelb. Der Harn ist bräunlichgelb, dünnflüssig. Eiweiss ist nur in kleiner Menge darin, dagegen lässt die Gallenfarbstoffreaction auf ziemlich reichliches Vorhandensein desselben schliessen. Die spektroskopische Untersuchung ergibt dasselbe Bild wie bisher. In einem mit concentrirter wässeriger Methylenblaulösung und $^1/_2$% alkoholischer Eosinlösung gefärbten Bluttrockenpräparat sind keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen zu sehen, die Färbung der Erythrocyten ist aber etwas verwaschen.

Der Hund bekommt heute wieder 0,4 g Tol. per os.

22. April. Die Stimmung des Hundes ist heute wieder etwas gedrückt. Nahrungsaufnahme hat seit gestern Nachmittag nicht mehr stattgefunden. Heute Morgen nimmt er etwas Milch, ohne sie zu erbrechen. Die sichtbaren Schleimhäute sind verwaschen gelb. Der aufgefangene Harn ist gelbbräunlich. Eiweiss lässt sich nicht darin nachweisen; Gmelin'sche und Gmelin-Rosenbach'sche Reaktion fallen schwach aus. Die Untersuchung des Harns durch das Spektroskop ergibt dasselbe Bild wie bisher. Die rechte Seite des Spektrum von der Mitte des Grün an ist ausgelöscht, die linke Seite gleichmässig schwach verdunkelt. 0,4 g Tol. per os.

23. April. Der Hund ist heute stärker angegriffen, als gestern, er hat keinerlei Nahrung zu sich genommen. Die sichtbaren Schleimhäute sind diffus gelb.

Der Harn ist schwarzbraun, undurchsichtig, leicht filtrirbar. Er reagirt sauer. Die Untersuchung ergibt reich-

liches Vorhandensein von Eiweiss und Gallenfarbstoff. Das spektroskopische Bild ist dasselbe wie bisher. Eine Zählung der rothen Blutkörperchen ergibt die Zahl 6587500 im cbmm Blut.

Der Hund bekommt Mittags 12 Uhr 0,4 g Tol. per os.

24. April. Der Hund ist sehr matt, nimmt gar keine Nahrung zu sich. Die sichtbaren Schleimhäute sind diffus gelb. Harn wurde nicht abgesetzt. Eine Zählung der rothen Blutkörperchen ergibt für den cbmm Blut: 6459375.

Der Hund bekommt Abends 6 Uhr 0,4 g Tol. per os.

25. April. Hund sehr hinfällig, keine Nahrungsaufnahme. Ikterus an den sichtbaren Schleimhäuten deutlich ausgeprägt.

Harn braungelb, durchsichtig, reagirt sauer. Die Untersuchung auf Eiweiss ergibt eine leichte Trübung. Die Gallenfarbstoffreaktionen gelingen gut. Im Spektroskop ist keine Aenderung des bisherigen Bildes wahrzunehmen.

Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin.

26. April. Der Hund ist ziemlich matt, nimmt keine Nahrung zu sich. Der Ikterus ist deutlich ausgeprägt.

Harn dunkelbraunroth, reagirt sauer. Die Eiweissreaction erzeugt ziemlich gleichmässige Trübung. Die Gmelin'sche Reaction fällt undeutlich, die Gmelin-Rosenbach'sche schärfer aus. Das spektroskopische Bild ist nicht verändert.

Der Hund bekommt Mittags 12 Uhr 0,4 g Tol. per os.

27. April. Der Zustand des Hundes ist derselbe wie gestern. Der abgesetzte Harn ist schwarzbraun und reagirt sauer. Die Eiweissreaktion erzeugt leichte Trübung. Die Gallenfarbstoffreaktionen sind schwach ausgeprägt.

Der Hund bekommt Nachmittags 4 Uhr 0,4 g Toluylendiamin per os.

28. April. Der Zustand des Thieres ist derselbe wie gestern. Es wurde kein Harn abgesetzt. Der Hund bekommt kein Toluylendiamin.

29. April. Der Hund ist sehr hinfällig. Er wird durch Chloroforminhalation getötet. Das Gewicht des toten Thieres beträgt 7 kgr. Die sofort vorgenommene Sektion ergab folgenden Befund.

Die Schleimhäute der Augen und des Mauls sind blassgelb, ebenso die haarlosen Stellen der Haut und das Unterhautzellgewebe, welches sehr fettarm ist.

Das Bauchfell erscheint überall glatt glänzend und blass. Die Milz ist blauschwarz, geschwollen, hat gewulstete Ränder. Die Dimmensionen sind nach allen Seiten hin vergrössert. Auf dem Durchschnitt ist sie schwärzlichroth, die Pulpa ist breiig, das Trabekelgerüst deutlich sichtbar. Leber, Magen und Darm werden im Zusammenhang herausgenommen.

Der Magen enthält nur etwas gelbgrüne Flüssigkeit, die Schleimhaut ist stark gefaltet, im Fundus gelbgrün gefärbt, im Pylorus stark geröthet, geschwollen, mit zähem Schleim bedeckt. Im Duodenum finden sich dieselben Erscheinungen, mitunter sind hier linsengrosse Defekte in der Schleimhaut zu finden. Die Mündung des Ductus choledochus ist nicht verlegt, bei Druck auf die Gallenblase ergiesst sich schwarzgrüne, consistente Galle.

Die übrigen Theile des Darmes sind fleckenweise stark injicirt und geschwollen.

Die Leber ist braungelb mit rothen Punkten übersät. Sie wird durch die porta hepatis mit Sublimat injicirt und daher nicht angeschnitten.

Die Nieren sind bläulich braun, die Fettkapsel ist grösstentheils geschwunden. Die Nierenkapsel ist glatt und leicht abziehbar. Auf dem Durchschnitt ist die Rindenschicht schmal, braunroth, die Markschicht ziemlich breit, schmutzig graugelb, die Grenzschicht ist von graugelben, sich scharf absetzenden Strahlen durchzogen. Die Harnblase ist gefüllt mit getrübtem orangegelbem Harn, auf der Blasenschleimhaut finden sich einige stecknadelkopfgrosse Petechien.

Im Brustraum findet sich kein flüssiger Inhalt. Pleura überall bläulichgrau, glatt und feucht glänzend. Die Lungen sind blassgrauroth, beim Einschneiden überall lufthaltig. Im Herzbeutel sind ein paar Tropfen gelblich seröser Flüssigkeit vorhanden Das Herz ist schlaff, das Epicardium glatt und glänzend, das Myocardium grauroth, getrübt, das Endocardium überall glatt und glänzend. In beiden Kammern und Vorkammern reichliche Cruor- und Fibringerinnsel.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Leber findet man schwache Kernfärbung der Leberzellen, im Protoplasma derselben viele helle Stellen, die vom Farbstoff nicht tingiert sind (Vacuolen). Das Epithel der grösseren Gallengänge ist intakt.

In mikroskopischen Bildern von der Niere sieht man reichlichen Zerfall des Epithels der geraden und gewundenen Harnkanälchen. —

Der Versuch lehrt, dass 4 Tage nach der ersten Verabreichung des Toluylendiamins, nachdem 1,5 g davon in entsprechenden Dosen dem Hund beigebracht waren, Gallenfarbstoff im Harn nachzuweisen ist; zu gleicher Zeit tritt leichte Gelbfärbung der Schleimhäute auf. Beim Aufhören der Verabreichung des Toluylendiamin bekommt man immer noch deutliche Gallenfarbstoffreaktion im Harn; der Hund erholt sich rasch. Beim zweiten Versuch mit Verabreichung von Toluylendiamin bekommt man anfangs deutliche Gallenfarbstoffreaktion im Harn, gegen das Ende des Versuchs wird sie undeutlich. Die Abnahme der Zahl der rothen Blutkörperchen beträgt am Schluss des Versuchs für den cbmm Blut des Hundes rund 2000000. Ein bedeutender Körpergewichtsverlust ist zu verzeichnen, das Thier hat um 3 kg abgenommen bei einem Körpergewicht von 10 kg vor dem Versuch. Der Hund hat im Ganzen 4,3 g Toluylendiamin innerlich verabreicht bekommen. Section und mikroskopische Untersuchung der Organe ergeben Vorhandensein von starkem Magen- und Darmkatarrh, fettiger Degeneration

des Leber- und Nierenparenchyms; das Epithel der grösseren Gallengänge ist intakt; Galle consister als normal; Ikterus deutlich ausgeprägt. —

II. Versuch.

Langhaariger gelber Pintscher, $^1/_2$ Jahr alt, gesundes, lebhaftes Thierchen, frisst regelmässig und mit gutem Appetit sein Futter. Körpergewicht vor dem Versuch 7 kg.

Am 27. und 30. April, ebenso am 2. Mai wird je eine Zählung der rothen Blutkörperchen vorgenommen. Das zu diesem Zweck verwendete Blut wird durch Einstich an der inneren Ohrfläche gewonnen. Als Durchschnittszahl dieser 3 Zählungen erhält man für den cbmm Blut dieses Hundes 7353125 Erythrocyten.

Am 2. Mai Morgens 10 Uhr bekommt der Hund 0,2 g Toluylendiamin (Grübler) in heissem Wasser gelöst, mit wenig Essigsäurezusatz subcutan beigebracht. Aus dem heftigen Schreien und Sträuben des Thieres ist zu entnehmen, dass diese Art der Applikation ihm grosse Schmerzen bereitet.

3. Mai. Der Hund ist heute etwas gedrückter Stimmung. Er nimmt keine Milch und kein Fleisch zu sich. An den sichtbaren Schleimhäuten ist keine Veränderung wahrzunehmen. Der von gestern auf heute abgesetzte Harn ist braungelb. Derselbe wird nach den bisher geübten Methoden auf Eiweiss und Gallenfarbstoff untersucht. Beides lässt sich nicht darin nachweisen. 0,2 g Tol. subcutan.

4. Mai. Der Hund nimmt keine Milch und kein Fleisch zu sich. An den Skleren, Conjunktiven und an der Maulschleimhaut ist deutlich Ikterus wahrnehmbar. Der Harn ist schwarzbraun, reagirt sauer, die Eiweissreaktion ruft schwache Trübung hervor, die Gallenfarbstoffreaktionen gelingen vorzüglich. Das spektroskopische Bild erscheint von der Mitte des Grün an nach rechts hin verschwunden, während die linke Seite gleichmässig

schwach verdunkelt wird. Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin.

5. Mai. Der Hund hat gestern mit Appetit sein Futter gefressen. Er ist heute auch wieder ganz munter und lebhaft. Ikterus ist an den Skleren und an der Maulschleimhaut noch deutlich wahrzunehmen. Der aufgefangene Harn ist rothgelb, klar und dünnflüssig; er reagirt sauer. Die Eiweissreaktion giebt einen ziemlich reichlichen flockigen Niederschlag; die Gallenfarbstoffreaktionen gelingen sehr gut. Im spektroskopischen Bild ist keine Aenderung eingetreten. 0,2 g Tol. subcutan.

6. Mai. Derselbe Allgemeinzustand des Thieres wie gestern. Harn braunroth, klar, dünnflüssig, reagirt sauer. Die Eiweissreaktion erzeugt einen ziemlich reichlichen flockigen Niederschlag. Die Gallenfarbstoffreaktionen gelingen gut. Dasselbe spektroskopische Bild wie gestern. 0,2 g Tol. subcutan.

7. Mai. Derselbe Allgemeinzustand des Thieres wie gestern. Der aufgefangene Harn ist braungelb, klar und dünnflüssig. Die Eiweissreaktion erzeugt ganz leichte Flocken; die Gallenfarbstoffreaktionen fallen zweifelhaft deutlich aus. Im spektroskopischen Bild keine Aenderung. Der Hund bekommt 0,3 g Tol. subcutan.

8. Mai. Die Munterkeit des Hundes hat nachgelassen. An den Skleren, Conjunktiven und an der Maulschleimhaut zeigt sich eine starke, verwaschene gelbliche Färbung. Der Harn ist grüngelb, dünnflüssig, klar, reagirt sauer. Kein Eiweiss, kein Gallenfarbstoff. Das spektroskopische Bild ist unverändert dasselbe wie bisher. Mittags 12 Uhr bekommt der Hund 0,3 g Toluylendiamin, ohne Essigsäurezusatz subcutan.

9. Mai. Der Hund hat gestern mit grossem Appetit gekochtes Fleisch verzehrt. Skleren, Conjunktiven und Maulschleimhaut sind ganz schwach diffus gelb gefärbt. Der Hund ist ziemlich munter. Der Harn ist bräunlich gelb,

dünnflüssig und klar, reagirt sauer. Die Reaktion auf Eiweiss erzeugt leichten flockigen Niederschlag, diejenige auf Gallenfarbstoff giebt ein undeutliches Resultat. 0,3 g Tol. subcutan.

10. Mai. Der Hund ist munter, hat im Lauf des gestrigen Tages mit Appetit Nahrung zu sich genommen. Der Ikterus ist noch nicht intensiver geworden. Der aufgefangene Harn ist schwarzbraun, dünnflüssig, reagirt sauer, enthält kein Eiweiss. Die Reaktion auf Gallenfarbstoff gibt ein undeutliches Resultat.

11. Mai. Der Hund ist immer noch munter, nimmt auch Nahrung zu sich. Die Gelbfärbung der Schleimhäute ist jetzt deutlicher. Der Harn ist schwarzbraun, dünnflüssig, reagirt sauer. Er enthält kein Eiweiss; die Gallenfarbstoffreaktion fällt negativ aus. 0,5 g Tol. subcutan.

12. Mai. Die Munterkeit des Hundes hat heute nachgelassen, die Fresslust ist gering, die Gelbfärbung der sichtbaren Schleimhäute ist intensiver geworden. Der aufgefangene Harn hat schwärzlich gelbe Farbe, ist klar, dünnflüssig und reagirt sauer. Er enthält kein Eiweiss und kein Gallenfarbstoff. Spektroskopisches Bild unverändert. Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin.

13. Mai. Seit gestern frisst der Hund nichts mehr. Ikterus ist an den Schleimhäuten deutlich sichtbar. Die Eiweissreaktion erzeugt im Harn eine ganz gleichmässige, leicht flockige Trübung; die Gallenfarbstoffreaktion ist ohne positives Resultat. 0,4 g Toluylendiamin subcutan.

14. Mai. Der Hund ist heute sehr matt, frisst nichts und ist jetzt ziemlich abgemagert. Die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blass mit einem gelblichen Farbenton. Der Harn ist dunkelbraungelb, klar, dünnflüssig und reagirt sauer. Die Eiweissreaktion erzeugt einen sehr reichlichen feinflockigen Niederschlag. Die Reaktion auf Gallenfarbstoff ist ohne positives Resultat. Die spektroskopische Untersuchung ergibt dasselbe Bild wie bisher. Eine Zählung der in einem cbmm

Blut des Hundes jetzt enthaltenen rothen Blutkörperchen ergibt die Zahl 4640625. Im Zählpräparat kann man ziemlich viele Mikrocyten wahrnehmen. — Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin.

15. Mai. Der Hund ist wieder etwas munterer. Die sichtbaren Schleimhäute sind mehr blass, als gelb. Der Harn ist braungelb, dünnflüssig, reagirt sauer. Die Eiweissreaktion liefert einen ziemlich reichlichen sehr feinflockigen Niederschlag; die Gallenfarbstoffreaktion fällt negativ aus. — Der Hund bekommt 0,4 g Toluylendiamin subcutan.

16. Mai. Der Hund wird Morgens durch Chloroforminhalation getötet. Das Gewicht des toten Thieres beträgt 5 kg.

Sektionsbefund.

Skleren, Conjunktiven, Maulschleimhaut sehr blass und verwaschen gelb gefärbt, ebenso die haarlosen Stellen der Haut an der unteren Bauchfläche und an der Innenfläche der Ohren. Das Unterhautzellgewebe ist ziemlich fettarm und blassgelb. Das Netz ist noch ziemlich fettreich. Die Milz ist vergrössert, schwarzblau, die Kapsel prall gespannt, glatt und feucht glänzend. Die Schnittfläche ist schwarzroth, die Follikel sind deutlich sichtbar, die Pulpa ist etwas weicher.

Die Leber auf dem Durchschnitt deutlich hell gelblichbraun und dunkel braunroth marmorirt. Gallenblase gefüllt mit dunkelgelbgrüner Galle, die sich selbst bei starkem Druck zögernd aus dem Ductus choledochus auf die Schleimhaut des Duodenums ergiesst.

Nieren normal gross, die Fettkapsel ist fast ganz geschwunden. Die Nierenkapsel leicht abziehbar. Die Oberfläche glatt, dunkel bräunlichroth gefärbt. Auf dem Durchschnitt ist in der Markschicht deutliche Streifung zu erkennen, die Rindenschicht ist gelbbraun und weiss, die Grenzschicht weiss und roth gestreift.

Der Magen enthält ganz wenig grüngelbe, schaumige Flüssigkeit; die Schleimhaut des Fundus ist gut gefaltet, weiss röthlich, die des Pylorus etwas geschwollen und gelbbräunlich gefärbt. Die Schleimhaut des Duodenum stark geröthet und geschwollen mit zähem braungelbem Schleim bedeckt.

Die Darmschleimhaut von der Einmündung des Ductus choledochus an, einen Meter weit nach hinten stark streifig geröthet und geschwollen und mit braungelbem Schleim bedeckt, der in den hinteren Theilen des Darmes braun und zäh wird. Sonst keine Inhaltsmassen im Darm. Der Mastdarm ohne Veränderungen.

Die Harnblase ist gefüllt mit braungelbem, klarem Harn; die Blasenschleimhaut durchaus intakt. Die Untersuchung des Harns ergibt, dass er sauer reagiert, dass die Eiweissreaktion eine Trübung in Gestalt feinster Flocken gibt und dass die Reaktion auf Gallenfarbstoff ohne positives Resultat ist.

Die vorderen Lungenlappen sind stark gebläht und ebenso wie die hinteren Lappen durchaus lufthaltig; beim Einschneiden entleert sich blutig-schaumige Flüssigkeit auf die Schnittfläche. Das Herz, sowohl Kammern, als Vorkammern sind mit schwarzen Cruorgerinnseln prall gefüllt. In der rechten Herzkammer ist der der Scheidewand anliegende Zipfel der Tricuspidalklappe an seinem freien Rand gewulstet, geröthet und serös durchfeuchtet.

Mikroskopische Untersuchung. Leber in Sublimat und Flemming'scher Lösung fixirt und nach van Gieson, resp. mit Safranin gefärbt. Schwache Färbung der Zellkerne, das Protoplasma der Leberzellen ist nicht gleichmässig, es finden sich viele helle Flecke darin. Zwischen den einzelnen Leberzellbalken sind breite Zwischenräume, die zum Theil von den ziemlich stark erweiterten Blutgefässen des Pfortadergebietes ausgefüllt werden, aber immer noch freie Spalten neben sich lassen. Das Epithel der grösseren Gallen-

gänge ist intakt, das Lumen derselben frei und etwas eng; in einem grossen Gallengang liegen Bilirubinkrystalle. Fast alle Leberzellen stark fettig degenerirt.

Nieren in Sublimat und Flemming'scher Lösung fixirt und mit Hämatoxylin-Eosin, resp. Safranin gefärbt. Ausgedehnte fettige Degeneration und Zerfall des Epithels der gewundenen Harnkanälchen. —

Zusammenfassung. Toluylendiamin im Ganzen 3,4 g subcutan injicirt. Zahl der rothen Blutkörperchen im cbmm Blut des Hundes vor dem Versuch 7,353125. Körpergewicht des Thieres 7 kg. Nach 2 Dosen à 0,2 g Toluylendiamin schon deutlich Ikterus äusserlich wahrnehmbar; ebenso gelingt die Gallenfarbstoffreaktion bei der Untersuchung des Harns. Nach weiteren 2 Dosen à 0,2 g Toluylendiamin fällt die Gallenfarbstoffreaktion im Harn zweifelhaft aus, nach einer weiteren Injektion von 0,3 g hört diese Reaktion überhaupt auf. Die Zahl der rothen Blutkörperchen hat für den cbmm Blut dieses Hundes um annähernd 3,000000 abgenommen, das Körpergewicht in 14 Tagen um 2 kg.

Bei der Sektion ist zu konstatiren: Starker Duodenalkatarrh von der Mündung des Ductus choledochus an, ohne Magenkatarrh; fettige Degeneration des Leberparenchyms, Gallengangepithel intakt. Fettige Degeneration des Parenchyms der Nieren.

III. Versuch.

Dreiviertel Jahr alter, weiblicher Jagdhund, gesund, von kräftiger Constitution. Körpergewicht 17 kg.

Am 7., 13. und 19. Mai wurde die Zahl der rothen Blutkörperchen im cbmm Blut dieses Hundes durch Zählung festgestellt und als Durchschnitt dieser 3 Zählungen 7,051042 gefunden.

Am 20. Mai bekommt der Hund zum ersten Mal 0,4 g Toluylendiamin (Kahlbaum) subcutan. Dieses Präparat löst sich in heissem Wasser vollständig klar mit hellgelber

Farbe. Die Farbe wird durch Zusatz von Essigsäure nicht verdunkelt.

Am 28. Mai bekommt der Hund, der während der Zeit von der ersten bis zur zweiten Injektion keine krankhaften Erscheinungen gezeigt hatte, 0,6 g Tol. subcutan mit Zusatz von ganz wenig Essigsäure. Diese Art der Injektion bereitet dem Thier grosse Schmerzen, es wird daher am 29. Mai zum ersten Mal das Toluylendiamin ohne Essigsäurezusatz injicirt und zwar in einer Dosis von 0,6 g subcutan.

Am 30. Mai ist der Hund immer noch sehr munter und hat guten Appetit. Er bekommt 0,7 g Tol. subcutan.

31. Mai. Der Hund ist zwar munter, der Appetit hat aber nachgelassen. Die sichtbaren Schleimhäute sind entschieden jetzt blasser geworden. 0,8 g Tol. subcutan.

1. Juni. Der Hund ist nicht mehr so munter wie sonst, frisst nur noch wenig und magert zusehends ab. Ikterus ist jetzt an den Schleimhäuten des Auges und des Mauls deutlich ausgeprägt. 0,7 g Tol. subcutan.

2. Juni. Das Thier ist matt, frisst fast nichts mehr. Die Skleren sind citronengelb, die Conjunktiven und die Maulschleimhaut diffus gelb gefärbt. Der ziemlich reichlich abgesetzte braunschwarze Harn reagirt sauer. Die Eiweissreaktion erzeugt einen ziemlich reichlichen flockigen Niederschlag. Die Reaktionen auf Gallenfarbstoff geben ein positives Resultat. 0,6 g Tol. subcutan.

3. Juni. Derselbe Zustand wie gestern. Der reichlich abgesetzte Harn ist theerschwarz, im durchfallenden Licht schwärzlich braun. Er reagirt sauer. Die Eiweissreaktion gibt einen ziemlich reichlichen Niederschlag; die Reaktion auf Gallenfarbstoff mit Sicherheit das Vorhandensein desselben im Harn.

Die spektroskopische Untersuchung ergibt dasselbe Bild wie bisher: Auslöschung von Mitte des Grün nach rechts hin. 0,7 g Tol. subcutan.

4. Juni. Der Hund ist sehr matt, nimmt keinerlei Nahrung zu sich. Ikterus ist deutlich ausgeprägt. Der Harn, der in ziemlich reichlicher Menge abgesetzt wurde, ist dunkelbraun, dünnflüssig, reagirt sauer. Die Eiweissreaktion liefert eine ziemlich starke, gleichmässige Trübung durch feinste Flocken. Die Reaktion auf Gallenfarbstoff gelingt sehr schön. Das spektroskopische Bild ist dasselbe wie gestern. Eine Zählung der rothen Blutkörperchen ergibt für den cbmm Blut 4,943750 Erythrocyten. Wegen zu grosser Schwäche des Thieres wird die Injektion von Tol. heute unterlassen.

5. Juni. Der Hund ist etwas munterer geworden. Die intensive Gelbfärbung der Schleimhäute des Mauls und der Augen hat etwas nachgelassen und es macht sich bereits ein röthlicher Farbenschimmer geltend. 0,8 g Tol. subcutan.

6. Juni. Der Hund ist sehr matt. Die Schleimhäute sind sehr blassgelb. Der Hund hat heute Morgen grünlich gelben Schleim mit weissen Gerinseln erbrochen. Der Koth ist gelbbraun und weich. Eine Zählung der rothen Blutkörperchen lässt heute für den cbmm Blut des Hundes 5,328125 Erythrocyten feststellen. Zugleich wird eine Bestimmung des Hämoglobingehaltes des Blutes mit dem Fleischl'schen Haemometer vorgenommen. Herr Dr. Köppe hatte die Güte mir dieses sein Instrument zur Verfügung zu stellen und mir die Anleitung zum Gebrauch desselben zu geben. Unter seiner Controlle wird der Hämoglobingehalt des Blutes auf $52^1/_2\,\%$ bestimmt. Mit Ehrlich'scher Triacidmischung gefärbte Trockenpräparate des Blutes weisen ausser einer Vermehrung der Leukocyten keine sonstigen auffallenden Erscheinungen auf. Durch Druck auf die Blasengegend wird künstlich Harn entleert. Derselbe ist dunkelbernsteingelb, klar, dünnflüssig, ohne auffallende Sedimente. Die Eiweissreaktion liefert eine gleichmässige diffuse Trübung, die Gallenfarbstoffreaktion ist ohne positives Resultat.

Nach diesen Untersuchungen wird der Hund durch

Chloroforminhalation getötet. Das Gewicht des toten Thieres beträgt 12½ kg. Der Hund ist ausserordentlich stark abgemagert.

Sektionsbefund.

Die sichtbaren Schleimhäute ziemlich blassgelb, ebenso die Haut an der inneren Oberfläche der Ohren und an den haarlosen Stellen der unteren Bauchseite. Das Unterhautzellgewebe sehr fettarm, das Fett blassgelb gefärbt.

Milz vergrössert, die Kapsel prall gespannt, dunkelblauschwarz gefärbt. Substanz auf dem Durchschnitt derb, blutreich, sehr dunkelrothbraun gefärbt, die Pulpa weich, in geringer Menge abstreifbar.

Leber etwas grösser, prall gespannt, Oberfläche glatt, deutlich acinös; auf dem Durchschnitt die Lebersubstanz blutarm, deutlich marmorirt. Die Centren der Acini dunkelbraunroth, die Peripherie derselben ockergelb, theilweise mit einem grauen Saum umgeben.

Die Gallenblase prall gefüllt, bei Druck auf dieselbe entleert sich langsam eine eingedickte schwarzgrüne, krümelige Galle aus der geschwollenen papilla duodenalis.

Der Magen enthält nur wenig grüngelben Schleim, die meist gefaltete Schleimhaut im Fundus grüngelb, im Pylorustheil mehr orangegelb gefärbt, wenig injicirt.

Die Schleimhaut des Duodenums und des ganzen Dünndarms hochgradig geröthet und geschwollen, mit bräunlichgelbem zähem Schleim bedeckt, sonst kein Inhalt. In dem contrahirten Dickdarm nur wenig dunkelgrüner, weicher Koth, die Schleimhaut, besonders im Mastdarm stärker injicirt und auf der Höhe der Falten geröthet.

Die Nieren nicht vergrössert, Fettkapsel geschwunden, die Oberfläche glatt und glänzend, braunroth bis bläulichbraun gefärbt. Auf dem Durchschnitt von mässigem Blutgehalt. Die Rindenschicht bräunlichroth gegen die Grenzschicht hin grau und lehmgelb gestreift. Die Markschicht gelblich weiss gestreift.

Die Vorderlappen der Lunge gebläht, mässig blutreich, die Hinterlappen von normalem Luftgehalt und sehr blutreich.

Das Herz schlaff, in allen Theilen mit reichlichem geronnenem Blut gefüllt.

Die mikroskopische Untersuchung der frischen Leber ergibt eine ausgedehnte fettige Degeneration der Leberzellen, wie das nach dem makroskopischen Bild bereits zu erwarten war.

Von der Leber und Niere werden kleine Stücke in Sublimat- und Flemming'scher Lösung fixirt. In mikroskopischen Präparaten nach Fixirung in Flemming'schem Säuregemisch fällt vor allen Dingen eine ganz hochgradige fettige Degeneration aller Leberzellen auf; wenngleich die der Peripherie der Leberläppchen besonders hochgradig ist, so fehlt sie in denen des Centrums doch nirgends. Ein Theil derselben erscheint wie schwarz bestäubt, während die meisten von dicht gedrängten, verschieden grossen, meist aber kleinen, durch Osmium schwarz gefärbten, Pünktchen durchsetzt sind; dabei fällt meist eine hellere, dem Kern entsprechende, Zone auf. Nur hin und wieder sind in der Peripherie der Läppchen grosse Fetttropfen in den Zellen nachweisbar (Fettinfiltration). An den in Sublimat fixirten Präparaten erscheint das Protoplasma der Leberzellen unregelmässig fleckig und körnig, die Kerne durch Hämatoxylin gut färbbar, das Chromatin körnig und klumpig. Zwischen den Leberzellbalken und den Blutgefässen meist ziemlich weite, helle, wie es scheint, leere Spalten. Das Lumen der grösseren Gallenkapillaren nicht erweitert, das Epithel intakt.

Mehrere Stücke der Leber wurden zum Zweck einer Gallencapillarfärbung in einem Osmium-Kali bichromicum Gemisch fixirt [1]). (4 Theile einer $3^1/_2$" „ Lösung von Kali bichromicum, 1 Theil einer 1" „ Osmiumsäurelösung, 1 Tropfen Ameisensäure). Nach 3tägiger im Dunkeln vorgenommener

[1]) Lellmann, „über Leberveränderungen nach Unterbindung des Ductus choledochus". Dissert. Giessen 1893.

Fixirung derselben kamen die Stücke in eine 0,75% Silberlösung, die ebenfalls mit 1 Tropfen Ameisensäure angesäuert war. Die so gehärteten Leberstückchen wurden mit flüssigem Leim auf Holzklötzchen aufgeklebt, einige Stunden in 70% Alkohol gelegt und dann geschnitten. Das Aufkleben kann man auf die Weise vereinfachen, dass man die mit Fliesspapier abgetrockneten Leberstückchen mit einem grossen Tropfen geschmolzenen Paraffin auf Holzklötzchen aufklebt. Nach dem Erstarren des Paraffin können sie dann sogleich auf dem Mikrotom geschnitten werden. Die Schnitte kommen in 70% Alkohol, von da werden sie in den fünffachen Hydrochinonentwickler gebracht, dem man vor dem Gebrauch 1 Drittel Alkohol zusetzt. Hierin bleiben die Schnitte mehrere Minuten. Zur Controlle, ob die Reduktion beendet ist, bringt man einen Schnitt in eine Lösung von Natr. subsulfuros. (10 : 50). Nachdem die Schnitte kurze Zeit hierin verweilt, bringt man sie 24 Stunden lang in eine möglichst grosse Menge Wasser. (Ich habe sie bereits nach einigen Stunden herausgenommen, ohne dass das Gelingen der Präparate beeinträchtigt worden wäre). Man kann die Schnitte mit Hämatoxylin nachfärben.

In derartig behandelten Schnitten waren die Gallencapillaren besonders an den Rändern der Schnitte gut gefärbt und selbst in dem Bereich von sehr stark fettig degenerirten Leberzellen war die Anordnung derselben eine durchaus typische. Erweiterungen, die auf eine Stauung der Galle hätten bezogen werden können, fehlten. An Stellen, an welchen wie es schien in Folge einer hochgradigen fettigen Degeneration der Leberzellen diese in ihren Verbänden gelockert und gelöst, stellenweise sogar nekrotisch erschienen, waren die Gallencapillaren nicht gefärbt; allein da die Färbung nicht überall eingetreten war, konnten aus dem Fehlen derselben an den genannten Stellen weitere Schlüsse nicht gezogen werden.

Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen waren

stellenweise ziemlich stark fettig degenerirt; die Harnkanälchenlumina etwas erweitert mit tropfenartigen Gebilden erfüllt, — die Epithelien häufig vacuolisirt.

An in Sublimat gehärteten, mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten von der Einmündungsstelle des Ductus choledochus in das Duodenum war ausgedehnter Zerfall des Epithels der Drüsenschläuche zu erkennen; im Ductus choledochus fand sich krümelige Galle (orangeroth gefärbt) mit Schleim vermischt (blauröthlich gefärbt), dazwischen viele ungefärbte kleine Krystalle, scharf doppelt conturiert, an einem Ende abgerundet, am andern ganz spitzig auslaufend. Dieselben wurden auch mehrfach in Leberpräparaten bemerkt. —

In diesem Versuch betrug die Zahl der rothen Blutkörperchen im cbmm Blut des Hundes vor dem Versuch 7,051042; Körpergewicht 17 kg. Nach subcutaner Injektion von 2,7 g Toluylendiamin (Kahlbaum) auf 4 Tage vertheilt tritt am 5. Tage deutlicher Ikterus auf und es kann im Harn Gallenfarbstoff nachgewiesen werden. Nach weiterer Applikation von 2 g, auf 4 Tage vertheilt, bleiben die Erscheinungen dieselben; nach einer weiteren Dosis von 0,8 g hört die Gallenfarbstoffreaktion im Harn auf. Im ganzen wurden 5,9 g Toluylendiamin applicirt.

Die Zahl der rothen Blutkörperchen im cbmm Blut des Hundes ging auf 5,328125 zurück. Die Galle ist dick, entleert sich langsam über die Darmschleimhaut bei starkem Druck auf die Gallenblase. Darmkatarrh von der Einmündung des Ductus choledochus an. Fettige Degeneration des Leberparenchyms, Epithel der grösseren Gallengänge intakt, an den Gallenkapillaren keine Zeichen der Stauung. Fettige Degeneration des Epithels der gewundenen Harnkanälchen. Katarrh des Ductus choledochus, besonders an seiner Einmündung in den Darm.

IV. Versuch.

1 Jahr alter männlicher weisser Pintscher von sehr munterem Wesen. Derselbe ist absolut gesund und frisst sein Futter stets mit bestem Appetit. Sein Gewicht vor Beginn des Versuchs beträgt 7 kg. 800 g. Vor Beginn des Versuchs wird an drei aufeinander folgenden Tagen je eine Zählung der rothen Blutkörperchen und eine Bestimmung des Hämoglobingehalts des Blutes mit dem Fleischl'schen Haemometer vorgenommen. Als Durchschnittszahl dieser drei Zählungen wird für den cbmm Blut dieses Hundes 7,700000 Erythrocyten festgestellt. Die Bestimmung des Hämoglobingehalts beträgt alle 3 Mal 76%.

Am 9. Juni wird auch der Harn des Hundes chemisch untersucht und frei von Eiweiss und Gallenfarbstoff gefunden.

Am 15. Juni bekommt der Hund 0,3 g Toluylendiamin (Kahlbaum) ohne Essigsäurezusatz per os.

Am 16. Juni zeigen sich keine krankhaften Veränderungen. Der Hund bekommt dieselbe Dosis wie gestern.

Am 17. Juni ist der Hund wohl noch munter, die Fresslust ist aber beeinträchtigt. 0,4 g Tol. per os.

18. Juni. Allgemeinzustand wie gestern; an den sichtbaren Schleimhäuten ist noch keine Aenderung zu sehen. 0,4 g Tol. per os.

19. Juni. Der Hund ist munter; die Schleimhäute beginnen sich gelb zu färben. Der Hund bekommt kein Toluylendiamin.

20. Juni. Der Hund ist munter; der Appetit mässig; die Skleren sind citronengelb, Conjunktiven und Maulschleimhaut blassgelb. 0,5 g Tol. per os.

21. Juni. Trotz hochgradigen Ikterus ist der Hund noch auffallend munter. Der aufgefangene Harn reagirt sauer, die Farbe ist schwarzbraun, er färbt das Filter dunkelgelb. Eiweiss in reichlicher Menge. Deutliche Gallenfarbstoffreaktion. 0,5 g Tol. per os.

22. Juni. Der Hund ist heute matt, der Ikterus ist deutlich ausgeprägt, die Abmagerung nimmt rasch zu.

Der aufgefangene Harn ist undurchsichtig, theerschwarz, das Filterpapier wird schmutzig braungelb gefärbt; der Harn reagiert sauer. Eiweiss ist in grosser Menge darin nachzuweisen; die Reaktion auf Gallenfarbstoff gelingt nicht mehr. Die spektroskopische Untersuchung des Harns ergiebt das bekannte Bild, von der Mitte des Grün nach rechts hin ist alles verdunkelt. Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin.

23. Juni. Der gleiche Zustand des Thieres wie gestern. Eine vorgenommene Zählung der rothen Blutkörperchen ergibt für den cbmm Blut 3,981250 Erythrocyten. Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin nach Fleischl bestimmt beträgt 56 %. An einem mit Ehrlich's Triacidmischung gefärbten Bluttrockenpräparat lässt sich ausser einer Vermehrung der Leukocyten keine Veränderung gegenüber dem Präparat, das vor dem Beginn des Versuchs hergestellt wurde, nachweisen. Der Hund bekommt heute kein Toluylendiamin.

24. Juni. Der Hund ist heute wieder auffallend lebhaft. Ikterus besteht noch. Der aufgefangene Harn ist schwarzbraun, lässt, wenn man ihn gegen das Licht hält, gerade noch einen Schimmer durchfallen. Im auffallenden Licht sieht er grünlich aus; er reagiert sauer. Die Untersuchung auf Eiweiss erzeugt eine gleichmässige, feinflockige Trübung, die sich zu einem ziemlich reichlichen Niederschlag absetzt. Die Reaktionen auf Gallenfarbstoff gelingen sehr gut. Die spektroskopische Untersuchung fällt ebenso aus wie bisher. Der Hämoglobingehalt des Blutes, nach Fleischl bestimmt beträgt 47 %. An einem mit Ehrlich's Triacidmischung gefärbten Bluttrockenpräparat kann man ausser Vermehrung der Leukocyten wahrnehmen, dass in den rothen Blutkörperchen viele leuchtend rothe Pünktchen sich finden. Der Hund bekommt kein Toluylendiamin.

25. Juni. Der Hund ist heute wieder sehr lebhaft,

nimmt auch etwas Milch zu sich. Die Gelbfärbung der Skleren ist weniger intensiv, die der Maulschleimhaut ist bedeutend geringer geworden. Eine Zählung der rothen Blutkörperchen ergibt für den cbmm Blut 3,200000 Erythrocyten. Die Bestimmung des Hämoglobingehalts nach Fleischl ergibt 45 %. Der aufgefangene Harn ist schwärzlichbraun, dünnflüssig, im durchfallenden Licht durchscheinend; er reagiert sauer. Die Eiweissreaktion erzeugt eine gleichmässige Trübung; die Gallenfarbstoffreaktion fällt sehr deutlich aus. Der Hund bekommt bis auf weiteres kein Toluylendiamin, damit er sich erholen und der Versuch auf's Neue begonnen werden kann.

26. Juni. Der Hund ist heute wieder so lebhaft als jemals. Er nimmt Fleisch und Wasser mit dem grössten Appetit zu sich. Die Skleren sind nur noch schwach diffus gelb gefärbt, während man an der Maulschleimhaut nichts besonderes mehr wahrnehmen kann. Die Zahl der rothen Blutkörperchen im cbmm Blut beträgt heute 4,712500. In einem Bluttrockenpräparat mit Ehrlich's Triacidmischung gefärbt wird ausser den rothleuchtenden Pünktchen innerhalb der rothen Blutkörperchen, die lange nicht mehr so häufig zu sehen sind, wie im Präparat vom 24. Juni, nur eine Vermehrung der Leukocyten wahrgenommen.

Der aufgefangene Harn ist braungelb, hat im auffallenden Licht einen grünen Schimmer. Er reagiert sauer. Die Eiweissreaktion erzeugt eine kaum wahrnehmbare gleichmässige Trübung. Die Gmelin'sche Reaktion fällt sehr schön und deutlich aus.

27. Juni. Der Hund ist sehr munter, hat wieder einen guten Appetit und nimmt auch sichtlich an Körperfülle zu.

Der aufgefangene Harn ist bernsteingelb, klar, durchsichtig, reagiert sauer. Eiweiss ist nicht mehr darin nachzuweisen. Die Gallenfarbstoffreaktion gibt ein deutliches, wenn auch schwaches, positives Resultat.

28. Juni. Der Hund ist andauernd sehr munter und

hat lebhafte Fresslust. An den Skleren ist nur noch eine ganz leichte Gelbfärbung wahrzunehmen, die aber nicht auffällt, wenn man nicht ein besonderes Augenmerk darauf hat. Der Harn ist bernsteingelb, klar, dünnflüssig, reagiert sauer. Weder Eiweiss noch Gallenfarbstoff sind darin nachzuweisen.

29. Juni. Die Erscheinungen des Ikterus sind jetzt ganz verschwunden. Eine Zählung der rothen Blutkörperchen lässt im cbmm Blut 4,981250 Erythrocyten feststellen. Im Zählpräparat gewahrt man neben geschrumpften, intensiver gefärbten Erythrocyten viele grosse, blasse, rothe Blutzellen.

30. Juni. Allgemeinzustand wie gestern.

1. Juli. Eine Zählung der rothen Blutkörperchen ergibt für den cbmm Blut 5,556250. Nach Fleischl beträgt der Hämoglobingehalt des Blutes 70 %.

7. Juli. Der Hund wird gewogen, sein Gewicht beträgt 8 kg. Er bekommt 0,3 g Toluylendiamin (Grübler) per os. Da das Kahlbaum'sche Präparat ausgegangen war, wurde dieses Präparat von Dr. Grübler in Leipzig frisch bezogen. Es besteht aus länglichen Nadeln und Plättchen von leicht grauweisser Farbe und löst sich in heissem Wasser fast farblos auf.

8. Juli. Hund ganz munter. Appetit gut, kein Zeichen von Ikterus. 0,4 g Toluylendiamin per os.

9. Juli. Hund sehr munter, Fresslust vorhanden. Ganz leichte Gelbfärbung der Skleren und etwas diffusse Blässe der Maulschleimhaut.

Der Harn ist röthlich braungelb, reagirt sauer. Er enthält kein Eiweiss, kein Gallenfarbstoff und keine Gallensäuren. Die mikroskopische Untersuchung desselben ergibt reichliches Vorhandensein von Tripelphosphatkrystallen und von einigen kleineren Conglomeraten bestehend aus schmutzig gelben grösseren und kleineren homogenen Tröpfchen. (Hämoglobin). 0,4 g Tol. per os.

10. Juli. Hund munter, Appetit gering, Wasserauf-

nahme reichlich. Die Gelbfärbung der Schleimhäute ist seit gestern nicht stärker geworden.

Der Harn ist braungelb, reagirt sauer. Die Eiweissreaktion gibt einen ziemlich bedeutenden flockigen Niederschlag. Kein Gallenfarbstoff und keine Gallensäuren. Mikroskopische Untersuchung: Ziemlich viel Tripelphosphatkrystalle, einige Epithelzellen, wenige Conglomerate der beschriebenen schmutzig gelben Hämoglobintröpfchen. Spektroskopisches Bild wie bisher. 0,5 g Tol. per os.

11. Juli. Hund munter, Appetit ganz gering; die Gelbfärbung der sichtbaren Schleimhäute hat noch keine Fortschritte gemacht. Der Harn ist rothbraun, schimmert im auffallenden Licht grün, reagirt sauer, filtrirt sehr langsam. Eiweiss, Gallenfarbstoff und Gallensäuren sind mit den entsprechenden chemischen Methoden darin nicht nachzuweisen. Mikroskopisch nicht sehr viele Tripelphosphatkrystalle, Epithelzellen und feinkörnige, intensiv gelbe Schollen. 0,6 g Tol.

12. Juli. Der Hund macht jetzt einen entschieden kranken Eindruck. Er ist zwar noch munter, aber er frisst nichts mehr und beginnt schon abzumagern. Die Skleren sind schwach citronengelb gefärbt, die Maulschleimhaut ist sehr blass, verwaschen gelb. Harn dunkelrothbraun, im auffallenden Licht grün schimmernd, reagirt sauer, filtrirt sehr langsam. Untersuchung auf Eiweiss, Gallenfarbstoff und Gallensäuren fällt negativ aus.

Mikroskopische Untersuchung des Harns: Fast gar keine Tripelphosphatkrystalle, wenige Epithelzellen, sehr viele grössere und kleinere feingranulirte, mehr oder minder intensiv gelbgefärbte Schollen. Spektroskopisches Bild wie bisher. 0,7 g Tol. per os.

13. Juli. Trotz des kranken Aussehens ist der Hund immer noch verhältnissmässig munter. Die Abmagerung macht rasche Fortschritte. Das Thier nimmt keine Nahrung, sondern nur Wasser zu sich. Die Skleren sind etwas stärker

gelb gefärbt, die Maulschleimhaut und die haarlosen Stellen der Haut sind sehr blassgelb. Der Harn ist theerschwarz, im auffallenden Licht grünlich schimmernd, im Reagensglas bei durchfallendem Licht tief dunkelroth, reagirt sauer und filtrirt sehr langsam. Kein Eiweiss, kein Gallenfarbstoff und keine Gallensäuren. Das spektroskopische Bild ist unverändert dasselbe. Die mikroskopische Untersuchung des Harns ergiebt Tripelphosphatkrystalle, dagegen nicht sehr viele feingekörnte grössere und kleinere Schollen von intensiv gelber Farbe, die meist einzeln, aber auch in kleineren Häufchen bei einander liegen. 0,8 g Tol. per os.

14. Juli. Der Hund sieht heute sehr krank aus. Die Skleren sind intensiv citronengelb, die Maulschleimhaut sehr blassgelb. Die Abmagerung ist jetzt ziemlich bedeutend. Das Thier hat trotz alledem noch ein munteres Benehmen. Der Harn ist in dickerer Schicht theerschwarz, undurchsichtig, im Reagensglas tief schwarzroth bei durchfallendem Licht, im auffallenden Licht grün schimmernd. Er reagirt sauer, enthält sehr viel Eiweiss; die Reaktionen auf Gallenfarbstoff und Gallensäuren geben kein positives Resultat. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Harns findet man feingranulirte gelbe, schollige Gebilde von verschiedenen Formen, welche grössere und kleinere hellglänzende Tröpfchen in sich haben.

Eine Zählung der rothen Blutkörperchen lässt für den cbmm Blut 6,181250 Erythrocyten feststellen, der Hämoglobingehalt nach Fleischl beträgt 75%.

15. Juli. Der Hund wiegt jetzt 6 kg. Er wird durch Chloroforminhalation getötet und die Sektion sogleich vorgenommen.

Sektionsbefund.

Die Skleren sind intensiv gelb mit leicht bräunlicher Beimischung gefärbt. Die Maulschleimhaut ist blassgelb, die haarlosen Stellen der Haut am Bauch und an der Innenfläche

der Ohren sind diffus gelb. Das Unterhautbindegewebe ist mässig fettreich, das Fett citronengelb.

Milz blauschwarz, prall, bedeutend vergrössert, die Ränder sind gewulstet. Die Schnittfläche mässig glänzend, glatt, die Pulpa schwarzroth, weich, quillt etwas über die Schnittfläche vor. Die Leber an der Zwerchfellfläche mit ziemlich ausgedehnten rothen Flecken, an der der Bauchhöhle zugewandten Fläche ist sie graugelbroth, die Acini sind deutlich sichtbar; aus den Gefässen entleert sich dünnes Blut auf die Schnittfläche. Gallenblase strotzend gefüllt mit zäher, fadenziehender, braungelber Galle. Die Schleimhaut mit einem zähen, ziemlich dicken Schleimbelag, von dem man kaum einzelne Partikel losbringen kann.

Magenschleimhaut stark gefaltet, grauröthlichweiss, mit farblosem glasigem Schleim bedeckt, am Pylorus stark injicirt. An der Anfangspartie des Duodenums starke Röthung und Schwellung der Schleimhaut, besonders an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus, in welchem ein Schleimpfropf steckt. Diese starke Röthung und Schwellung der Schleimhaut zieht sich durch das ganze Duodenum hin; der Schleim, welcher in ziemlich dicker Schicht der Schleimhaut aufgelagert ist, hat eine zähe Consistenz und rothgelbe Farbe. In den hinteren Darmpartieen tritt die Röthung fleckweise auf, auch hier ist die Schleimhaut mit dickem, orangegelbem Schleim bedeckt. Am Dickdarm findet man nichts Abnormes. Der Anfangstheil des Mastdarms ist mit zähweichem, grüngelbem Koth angefüllt, der gegen den After zu sich in ziemlich starke dunkelgrünbraune Ballen verwandelt.

Nieren. Fettkapsel ganz geschwunden. Auf dem Durchschnitt ist die Rindenschicht graubraun, deutlich radiär gestreift, die Grenzschicht schmal, dunkelroth, der daran stossende Theil der Markschicht in ganz geringer Ausdehnung gelbweiss, der übrige Theil der Markschicht grünorangegelb, überall deutliche Streifung erkennen lassend.

Das Bauchfell ist verwaschen gelblich gefärbt, ebenso die Pleura, besonders da, wo sie den Rippen aufliegt. In beiden Brustfellsäcken kein abnormer Inhalt. Lungen retrahirt, gelbweiss, überall lufthaltig. Auf die Schnittfläche entleert sich reichlich dünnflüssiges Blut. Im Herzbeutel kein abnormer Inhalt.

Herz schlaff, Gefässe stark injicirt, Herzfett gelblich, Myocard grauroth, trocken, trüb, Endocard gelblich gefärbt. Die Innenwand der grösseren Gefässstämme ist intensiv bräunlich gelb gefärbt. Kammern und Vorkammern mit schwarzrothen Cruorgerinseln angefüllt.

Harnblase strotzend angefüllt mit dunkelbraunem, ziemlich dünnflüssigem Harn, der im durchfallenden Licht dunkelweinroth, im auffallenden grünschimmernd aussieht und das Filter orangegelb färbt. Die Schleimhaut ist mit gelbem Schleim gleichmässig bedeckt. Der darin enthaltene Harn reagirt sauer, enthält viel Eiweiss, während weder Gallenfarbstoff, noch Gallensäuren nachweisbar sind.

Eine mikroskopische Untersuchung der Galle ergiebt: Lange schmale Epithelzellen der Gallengänge, auch cubische Epithelzellen, die mehr oder weniger gelb gefärbt sind und stark lichtbrechende Körnchen von verschiedener Grösse in sich enthalten. Des Weiteren sieht man gelbe unregelmässige Wolken mit vielen kleineren und grösseren Fetttröpfchen darin, die sich von ihrer Umgebung scharf abgrenzen.

Bluttrockenpräparate aus der Jugularvene mit Ehrlichs Triacidmischung gefärbt, enthalten keine kernhaltigen Erythrocyten, dagegen viele rothe Blutkörperchen, die intensiv rothleuchtende Pünktchen in sich haben. Die Leukocyten sind vermehrt. In einem gefärbten Milzausstrich sieht man auch keine kernhaltigen rothen Blutkörperchen, dagegen viele Leukocyten.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der in Sublimat, Flemming'schem Säuregemisch und der zum Nachweiss der Gallencapillaren oben angegebenen Flüssigkeit fixirten

Leber, ergeben sich durchaus dieselben Befunde, wie bei dem vorigen Experiment; vor allen Dingen ist eine ganz hochgradige fettige Degeneration der Leberzellen nachweisbar.

Die mikroskopische Untersuchung von in Sublimat gehärteten Nierenstücken, die Schnitte nach van Gieson gefärbt, ergiebt:

Die Gefässe sind strotzend gefüllt. Die Gefässschlingen der Glomeruli zum Theil geplatzt, sodass die Bowmann'schen Kapseln mit Blut angefüllt sind, z. T. sind sie bloss mit feinkörnigem Exsudat angefüllt. Das Epithel der gewundenen Harnkanälchen ist fast überall zerfallen, die Kanälchen enthalten z. T. gelbe feinkörnige Massen. Das Epithel der geraden Harnkanälchen ist auch grösstentheils zerfallen, ihr Lumen streckenweise gestopft voll grünen Pigments und Blut. Auch hier sieht man da und dort die feinkörnigen rothgelben Pigmentscheiben und Tropfen. —

Während des ganzen Versuchs wurden zusammen 6,1 g Toluylendiamin verabreicht und zwar in der ersten Versuchsreihe 2,4 g Tol., in der zweiten 3,7 g Tol.

Nach Eingeben von 1,4 g Tol., 3 Tage nach der ersten Dosis, tritt Gelbfärbung der sichtbaren Schleimhäute ein, am 5. Tag, nachdem 2,4 g Tol. verabreicht waren, erhält man im Harn die Gallenfarbstoffreaktion. Nachdem mit dem Eingeben von Tol. aufgehört worden war, ist erst 7 Tage später im Harn kein Gallenfarbstoff mehr nachzuweisen. Das Thier hat an Körpergewicht, das während des Versuchs um $2^1/_2$ kg abgenommen hatte, in der Zwischenzeit nicht nur die Schwere erreicht, die es vor dem Versuch hatte, sondern hat noch um 200 g zugenommen. In der zweiten Versuchsreihe stellt sich schon am 3. Tag, nachdem 0.7 g Tol. in 2 Dosen verabreicht worden war, ganz leichter Ikterus ein, derselbe wird deutlicher, nachdem in 6 Tagen zusammen 2,2 g Tol. eingegeben worden sind; derselbe erreicht durch die weiteren Gaben seinen Höhepunkt. Dabei konnte nie Gallenfarbstoff im Harn nachgewiesen werden und das Thier war bis zur Tötung verhält-

nissmässig munter, mit Ausnahme davon, dass es keine Nahrung zu sich nahm.

In der ersten Versuchsreihe ging die Zahl der rothen Blutkörperchen im cbmm Blut des Hundes von 7,700000 auf 3,200000 zurück und parallel damit der Hämoglobingehalt des Blutes von 76% auf 45%. In der zweiten Versuchsreihe hat weder die Zahl der rothen Blutkörperchen abgenommen, noch ist der Procentgehalt des Blutes an Hämoglobin zurückgegangen. In dieser Versuchsreihe hat der Hund 1,3 g Tol. mehr bekommen, als in der ersten. Dabei konnte nie Gallenfarbstoff im Harn nachgewiesen werden. Der Hund hat in dieser Versuchsreihe 2 kg Körpergewicht eingebüsst.

Bei der Sektion wurde festgestellt: Magen- und Darmkatarrh, besonders stark an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus. In letzterem steckt ein Schleimpfropf. Die Darmschleimhaut ist mit rothgelbem Schleim bedeckt. In der Galle sind Epithelzellen der Gallengänge, Fetttröpfchen in allen Grössen und gelbe Schleimwolken nachzuweisen. In der Leber fettige Degeneration der Leberzellen.

V. Versuch.

Halbjähriger, weiblicher, gut genährter und gut entwickelter Bastardfoxterrier. Das Thierchen ist gesund und hat ein lebhaftes Temperament. Körpergewicht 4 kg. Beabsichtigt ist eine akutere Vergiftung herbeizuführen.

2. Juli. Der Hund bekommt subcutan 0,2 g Toluylendiamin Merck (Darmstadt). Dieses Präparat unterscheidet sich von dem Grübler'schen und Kahlbaum'schen durch grössere Krystallformen und dunkel violettbräunliche Farbe. Während jene Präparate sich in heissem Wasser leicht und fast farblos lösen, löst sich dieses Präparat in siedendem Wasser langsam theerartig auf und bildet eine dunkelbraune, trübe und undurchsichtige Flüssigkeit, die einen eigenthümlich süss fauligen Geruch an sich hat, während die beiden anderen Präparate sich stets geruchlos gelöst haben.

3. Juli. Es ist noch keinerlei Veränderung an dem Thier zu bemerken. 0,3 g Toluylendiamin subcutan.

4. Juli. Der Hund ist etwas gedrückt, die Skleren sind leicht citronengelb, die Maulschleimhaut verwaschen gelb, ebenso die haarlosen Stellen der Haut. Spontan wurde kein Harn entleert. Durch Druck auf die Bauchwand vor dem Beckeneingang werden etwa 20 cbcm Harn herausgepresst und aufgefangen. Derselbe ist klar, durchscheinend, im durchfallenden Licht dunkelweinroth, im auffallenden Licht deutlich grün. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet man darin viele Tripelphosphatkrystalle, Epithelien der Harnwege, geschrumpfte rothe Blutkörperchen und Leukocyten. Spektroskopische Untersuchung ergibt: Von Mitte Grün nach rechts hin totale Auslöschung, der übrige Theil des Spektrums gleichmässig verdunkelt.

Harn sauer. Reichlicher Eiweissniederschlag, Reaktion auf Gallenfarbstoff und Gallensäuren ohne positives Resultat. 0,4 g Toluylendiamin subcutan.

5. Juli. Hund sehr matt, frisst nichts mehr. Skleren intensiv citronengelb, Maulschleimhaut schmutzig-gelb, die haarlosen Stellen der Haut blassgelb.

Harn theerschwarz, für das durchfallende Licht unpassirbar, im auffallenden Licht grünlichgelb; mit der Hälfte Wasser verdünnt wird er tiefdunkelroth.

Die mikroskopische Untersuchung des unfiltrirten Harns ergibt wenig Tripelphosphatkrystalle, Epithelzellen vereinzelt, ebenso rothe Blutkörperchen. Das ganze Gesichtsfeld ist bedeckt mit intensiv gelbgefärbten homogenen, runden Tropfen von verschiedener Grösse, die theils einzeln herumschwimmen, theils zu wolkigen Gebilden sich vereinigen und dann eine braungelbe Farbe annehmen. Reaktion des Harns sauer, Geruch etwas stechend und stinkend, die Eiweissreaktion erzeugt starken Niederschlag. Untersuchung auf Gallenfarbstoff und Gallensäuren ohne positives Resultat. 0,5 g Tol. subcutan.

6. Juli. Der Hund wird Morgens tot gefunden.

Sektionsbefund:

Die sichtbaren Schleimhäute sind bräunlichgelb, die haarlosen Stellen der Haut ziemlich intensiv gelb. Unterhautzellgewebe verhältnissmässig fettreich, das Fett ist durch und durch leicht bräunlichgelb gefärbt. Muskulatur blass braunroth.

Milz sehr stark geschwollen, blauschwarz, auf dem Durchschnitt schwarzroth, Trabekelgerüst nicht deutlich sichtbar, Pulpa weichbreiig, sehr dunkelroth.

Leber überall lehmgelb, an ganz wenigen Stellen blutig fleckig geröthet, hier sind die Acini zu erkennen. Die Consistenz ist sehr weich, das Gewebe sehr leicht zerdrückbar. Auf dem Durchschnitt keine Acini zu erkennen. Messer mit intensivem Fettbeschlag.

Gallenblase strotzend gefüllt. Man muss schon einen ziemlich starken Druck anwenden, bis aus der Mündung des Ductus choledochus eine braune krümelige Galle über die Duodenalschleimhaut sich ergiesst.

Die Magenschleimhaut ist ziemlich stark gefaltet ohne sonstige auffällige Erscheinungen. Die Schleimhaut des Duodenum von der Einmündungsstelle des Ductus choledochus an hat einen dicken Belag von zähem graugelbem Schleim, der an vielen Stellen blutig fleckig geröthet ist. Dasselbe Bild zeigt sich in sämmtlichen Darmabschnitten. Im Mastdarm sind die Längsfalten auf der Höhe stark injicirt. Kein Koth im Mastdarm.

Rindenschicht der Nieren schmal, rothbraun, Grenzschicht sehr stark graugelb strahlig, Markschicht gelblichweiss.

Rippenpleura verwaschen gelb gefärbt, besonders an denjenigen Stellen, wo sie den Rippen aufliegt. In beiden Brustfellsäcken findet sich je etwa 8 cbcm dünnes hellrothes Transsudat. Rechte Lunge weissgelbröthlich mit einigen rostbraunen Flecken, linke Lunge dunkelblauroth mit ganz wenigen kleinen gelbrothen Flecken. Rechte Lunge durch-

aus lufthaltig, auf die Schnittfläche entleert sich wenig dünnflüssiges Blut. Vorderlappen der linken Lunge lufthaltig, in den übrigen Lungenlappen entleert sich auf die Schnittfläche gelbrothe schaumige Flüssigkeit in reichlicher Menge. Im Herzbeutel kein abnormer Inhalt. Herz prall gefüllt. Myocardium derb, grauroth, Kammern und Vorkammern voll von theerschwarzen Cruorgerinnseln.

In einem Bluttrockenpräparat aus dem Blut der Jugularvene und in einem Ausstrichpräparat aus der Milz, gefärbt mit Ehrlichs' Triacidmischung findet man kernhaltige rothe Blutkörperchen und Vermehrung der Leukocyten.

Der Harn enthält mikroskopisch die bereits näher beschriebenen gelbrothen Tropfen von verschiedener Grösse, die als Hämoglobintropfen anzusprechen sind und ausserdem einige Tripelphosphatkrystalle. Der Filterrückstand des Harns vom 5. Juli bildet einen gleichmässigen, theerschwarzen, glänzenden, dem Filterpapier fest anhaftenden Ueberzug, der demselben das Ansehen von Wachsleinwand gibt. Derselbe ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Aether; in concentrirter Essigsäure löst er sich vollständig mit intensiver Grünfärbung.

Einige Leberstückchen werden, wie in Vers. III beschrieben wurde, behandelt, um die Gallenkapillaren zur Darstellung zu bringen. Es ist äusserst schwer von diesem Präparat Schnitte herzustellen, weil sie bei der leichtesten Berührung zerfallen. In zwei mit saurem Hämateinalaun 12 Stunden lang nachgefärbten Präparaten ist folgendes wahrzunehmen. An den Leberzellen sind keine Kerne zu sehen, weil sie durch das osmirte Fett verdeckt sind. Zwischen den Leberzellenbalken sind weite Spalten, in welchen sich die erweiterten Blutgefässe hinziehen, dabei aber noch Lücken frei lassen. Im Innern des Präparats, wohin die Osmiumsäure nicht eingedrungen ist, sind die Leberzellen sehr blass, bestehen eigentlich nur noch aus grösseren und kleineren Vacuolen, die von der scharf ausgeprägten Zellgrenze umschlossen sind. Der Kern ist deutlich, aber sehr schwach

gefärbt. Von den Gallencapillaren sieht man nur ganz selten schwach in die Erscheinung tretende Rudimente. Das Epithel der mittelgrossen Gallengänge scheint etwas afficirt zu sein. Hie und da sieht man auch zwischen den Leberzellbalken Blutkrystalle liegen, aber nicht häufig. Die mikroskopische Untersuchung der in Sublimat gehärteten und nach van Gieson'scher Methode gefärbten Nieren findet sich ziemlich reichliches Exsudat in den Bowmann'schen Kapseln, Zerfall des Epithels der gewundenen und geraden Harnkanälchen. Letztere sind zum Theil angefüllt mit grünem und gelbem Pigment, theils finden sich Hämorrhagieen im interstitiellen Gewebe, welche das Epithel der Harnkanälchen von seiner Unterlage abdrängen. —

Im Vergleich zum Körpergewicht des Thieres unverhältnissmässig grosse Dosen Toluylendiamin (Merck.)

Bei subcutaner Injektion von 0,5 g Toluylendiamin auf 2 Tage vertheilt, stellt sich am 3. Tag Ikterus ein. Man erhält im Harn keine Gallenfarbstoffreaktion. Auf weitere 0,4 g Tol. starker Ikterus, kein Gallenfarbstoff und keine Gallensäuren sind im Harn nachzuweisen. Auf weitere 0,5 g Tol. ist der Hund tot. Im Ganzen wurden 1,4 g Toluylendiamin subcutan injicirt.

In dem Harn finden sich mikroskopisch neben einigen Epithelzellen der Harnwege fast ausschliesslich Hämoglobintropfen in verschiedenen Grössen. Die Galle ist braun, zäh und stark fadenziehend.

Die Leber ausserordentlich stark fettig degenerirt.

In den Nieren Exsudat in den Bowmann'schen Kapseln, Zerfall des Epithels der gewundenen und geraden Harnkanälchen, partielle Anfüllung derselben mit körnigem und Tropfen bildendem Haemoglobin. Duodenalkatarrh von der Einmündung des Ductus choledochus an.

VI. Versuch.

Aelterer starker Kater.

Demselben werden am 21. April Abends 0,25 g Toluylendiamin (Grübler) mit Essigsäurezusatz subcutan applicirt.

Am 22. April, Morgens, sind noch keine wahrnehmbaren Veränderungen aufgetreten, das Thier nimmt Milch und Fleisch zu sich. Abends werden ihm 0,3 g Tol. subcutan beigebracht.

23. April. Das Allgemeinbefinden des Thieres ist nicht besonders gut, es wird daher heute von einer Toluylendiamingabe abgesehen.

24. April. Der Kater ist wieder munter, frisst Milch und Fleisch. Er hat ziemlich viel rothbraunen undurchsichtigen Harn abgesetzt. In demselben ist sehr viel Eiweiss; die Gmelin'sche Reaktion ist undeutlich. Spektroskopisch zeigt der Harn die für Methämoglobin charakteristischen Absorptionsstreifen.

25. April. Der Kater ist munter. Der Harn ist dunkelroth undurchsichtig, reagiert sauer. Es ist ziemlich viel Eiweiss darin nachzuweisen, die Gallenfarbstoffreaktion ist undeutlich. Im Spektroskop treten die Absorptionsstreifen für Methämoglobin deutlich auf.

26. April. Der Kater ist munter, frisst Milch und Fleisch. Der Harn ist kirschroth, enthält ziemlich viel Eiweiss, die Gmelin'sche Reaction ist undeutlich. Spektroskopisches Bild wie bisher.

27. April. Der Kater ist andauernd munter und bei gutem Appetit. Es ist keine Hämoglobinurie mehr wahrzunehmen. Er bekommt 0,2 g Tol. subcutan.

28. April. Der Kater wird tot gefunden.

Sektionsbefund.

Milz schwarzblau, geschwollen, Pulpa dunkelroth, mässig weich.

Leber braunroth, gelb punktirt, auf dem Durchschnitt braungelb mit deutlich gelben Punkten durchsetzt. Gallenblase mässig gefüllt, bei leichtem Druck entleert sich dünnflüssige, schwarzbraune Galle auf die Duodenalschleimhaut.

Magenschleimhaut im Fundus blassroth, im Pylorus gelblich gefärbt. Darmschleimhaut des Duodenum grauweiss, leicht gelockert, mit gelbbraunem Schleim überzogen. Fettkapsel der Niere geschwunden, Nieren lehmgelb, auf dem Durchschnitt ist die Rindenschicht ebenso gefärbt, Grenzschicht grau und roth gestreift, Markschicht gelbweiss, deutlich gestreift. Harnblase gefüllt mit undurchsichtigem, schwarzrothem Harn. Im Brustraum kein flüssiger Inhalt. Lungen lufthaltig, Vorderlappen emphysematös. Im Herzbeutel kein flüssiger Inhalt. Herz schlaff, Kammern und Vorkammern voll Cruor- und Fibringerinnsel. Im Harn der Harnblase findet sich sehr viel Eiweiss, Gmelin'sche Reaktion fällt negativ aus. Spektroskopisch ist Methämoglobin darin nachzuweisen.

Die mikroskopische Untersuchung der Leber ergibt parenchymatöse Trübung der Leberzellen, die der Nieren: fettige Degeneration des Epithels der Harnkanälchen. —

Der Kater zeigt nach subcutaner Injektion von 0,25 g Toluylendiamin nach 12 Stunden noch keine Erscheinungen von Ikterus oder von Krankheit überhaupt. Nach 24 Stunden erhält er noch einmal 0,3 g Tol. subcutan. Nach weiteren 24 Stunden tritt Hämoglobinurie auf. Diese hält 3 Tage an. Auf eine erneute Injection von 0,2 g tritt der Tod ein. —

VII. Versuch.

Alter gutgenährter Kater, aber schwächer als der in Versuch VI. Er bekommt am 22. April Abends 0,3 g Tol. subcutan.

23. April. Das Befinden des Thieres ist schlecht. Es sitzt zusammengekauert in seinem Käfig. Im Urin ist nichts besonders zu finden.

24. April. Der Kater wird Morgens tot gefunden.

Sektionsbefund.

Hydrothorax, Lungenödem, schlaffes Herz, Erweiterung

des rechten Ventrikels. Kein Magenkatarrh. Gallenblase mässig gefüllt, bei leichtem Druck ergiesst sich braune Galle über die Darmschleimhaut. Ikterus ist nicht zu bemerken.

Harnblase gefüllt mit klarem, citronengelbem Harn, der kein Eiweiss enthält. Die Gmelin'sche Reaktion fällt ganz schwach aus.

Das Resultat dieses Versuchs kann für die Untersuchung der Ikterusfrage nicht in Betracht kommen.

Stadelmann[1]) hat in seinem Buch „Der Ikterus und seine verschiedenen Formen" umfangreiche Studien über den Toluylendiaminikterus veröffentlicht, wobei er alles einschlägige Material untersucht und verwerthet hat. Zahlreiche Versuche, die er mit Toluylendiamin an Hunden angestellt hat, sind darin ausführlich geschildert. So gibt er auf S. 175 das Resumé für den chronischen Toluylendiaminikterus folgendermassen: „Das erste ist die Auflösung der rothen Blutkörper, daran anschliessend Hämoglobinurie (bei Katzen) und Vermehrung des Gallenfarbstoffs durch Vermittelung der Leber. Anaemie, Verfettung der drüsigen Organe in mässigem Grad. Akute parenchymatöse Nephritis, Untergang der Nierenepithelien, starke Beeinträchtigung der Epithelien von Milz und Leber, vielleicht direkt durch Toluylendiamin hervorgerufen, vielleicht indirekt durch Kreisen eines stark veränderten Blutes mit seinen Zerfallsprodukten".

Die zerstörende Einwirkung des Toluylendiamin auf die rothen Blutkörperchen hat er begründet mit dem Auffinden von reichlichen Schatten im Blut bei diesbezüglichen Untersuchungen, mit der Ablagerung von Pigment theils amorph, theils in Krystallform in Leber und Niere, mit der Auffindung

[1]) Stadelmann, E., „Der Ikterus und seine verschiedenen Formen". Stuttgart 1891.

grosser Mengen Hämoglobinkrystalle im Pfortaderblut, von Hämoglobinkugeln im Harn und mit dem Vorhandensein der bekannten Veränderungen der Nieren bei Hämoglobinurie. Die Resultate meiner Untersuchungen stimmen in den meisten Punkten mit den von Stadelmann gewonnenen überein. Welchen Umfang die Dissolution der rothen Blutkörperchen durch die Toluylendiaminvergiftung erreichen kann, hat er nicht angegeben. Meine Untersuchungen dürften über diesen Punkt durch Zählungen der rothen Blutkörperchen und Bestimmen des Hämoglobingehalts des Blutes, mittelst des Fleischl'schen Haemometers bestimmte Werte, die bei allen meinen Versuchen fast gleich geblieben sind, festgestellt haben. Es liess sich nachweisen, dass bei einer Gesammtdosis von 3—4 g Toluylendiamin subcutan die Zahl der rothen Blutkörperchen um 2—2½ Millionen abnahm, während die Abnahme derselben bei innerlicher Application viel intensiver war. In dieser Beziehung ist der 4. Versuch am interessantesten; in demselben ging nach einer Gesammtdosis von 2,4 g Toluylendiamin per os die Zahl der rothen Blutkörperchen um 4½ Millionen herunter, während der Hämoglobingehalt des Blutes um 30% abnahm; nachdem das Versuchsthier sich wieder erholt hatte, die Zahl der rothen Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt annähernd wieder auf das normale Mass gestiegen war, veränderte sich dieselbe nicht, obgleich der Hund in einer zweiten Experimentalreihe noch 3,7 g Toluylendiamin per os bekommen hatte.

Dass bei Katzen auf Toluylendiaminapplication Hämoglobinurie eintritt, kann auch ich bestätigen.

Dagegen contrastiren meine Befunde in Bezug auf die fettige Degeneration der parenchymatösen Organe mit denen von Stadelmann angegebenen sehr beträchtlich; während Stadelmann angiebt, dass dieselbe bei einer chronischen Vergiftung mit Toluylendiamin in mässigem Grade stattfindet, muss ich für alle Formen der Vergiftung, sowohl den chronischen, als den acuten feststellen, dass die fettige Degene-

ration, besonders der Leber stets eine sehr hochgradige und diffuse ist. Und wenn Stadelmann es dahingestellt sein lässt, ob die starke Beeinträchtigung der Epithelien der Leber und Nieren auf die Wirkung des Toluylendiamins zurückzuführen ist, so muss ich nach den durch meine Versuche gewonnenen Resultate die Abhängigkeit der fettigen Degeneration von dem zugeführten Gift direkt betonen.

Auch ich finde als erstes Stadium der Vergiftung, dass die erzeugte Gallenmenge vermehrt sein muss. Dies ist bei dem ausgedehnten Zerfall rother Blutkörperchen, der die Einleitung der Vergiftung bildet und anhält, solange dem Körper Toluylendiamin einverleibt wird, begreiflich. Unter dem Einfluss des Giftes erleiden aber die Leberzellen allmählich eine Veränderung ihres Zellkörpers, die sich bei anhaltender Einwirkung der schädigenden Substanz immer mehr steigert. Die Folge davon ist, dass, was Stadelmann das zweite Stadium nennt, ein verändertes Leberzellensekret abgeschieden wird, das nicht mehr den Anspruch auf den Namen „Galle" im eigentlichen Sinn machen kann. Dieses veränderte Sekret ruft in der Gallenblase, die beim Hund sehr drüsenreich ist, im Ductus cholodochus und auf der Duodenalschleimhaut (auch bei subcutaner Injektion) katarrhalische Reizung hervor. Es ist das der beste Beweis dafür, dass das Toluylendiamin mit der Galle ausgeschieden wird und das schädigende Agens ist, denn bei innerlicher Applikation ruft Toluylendiamin ausgesprochenen Magen- und Darmkatarrh hervor. Durch den Katarrh wird der Ausführungsgang für die Galle allmählich schwer passirbar, zumal auch noch, da die Thiere nach Vergiftung mit Tol. sehr bald die Nahrungsaufnahme verweigern, der physiologische Reiz für die Entleerung der Galle in den Darm wegfällt. Es tritt nun eine Stauung des Sekrets in der Leber ein und unter der Zufuhr des mit Tol. und Zerfallsproducten beladenen Blutes werden die Leberzellen und mit ihnen die Gallencapillaren schwer geschädigt. So kommt es, dass in den stärkeren Graden von

Toluylendiaminvergiftung das veränderte Leberzellensekret direkt in die Lymphbahnen übertritt, von da in den Blutkreislauf und durch denselben in die Nieren, wo die Ausscheidung desselben eine starke Alteration erzeugt. Wenn Stadelmann unter „stark verändertem Blut" das durch den Einfluss des Toluylendiamin an rothen Blutkörperchen verarmte, mit Zerfallsproducten beladene, mit Toluylendiamin und einem veränderten Lebersekret gemischte Blut meint, das diese Veränderungen hervorruft, so stimme ich ihm hierin vollkommen bei. Aus seiner Aeusserung auf S. 175 ist allerdings nicht zu entnehmen, ob das Toluylendiamin für sich allein, oder das veränderte und mit Zerfallsprodukten beladene Blut Schuld an diesen Veränderungen ist. S. 142 erwähnt Stadelmann, dass nach Applikation von Tol. bei Versuchshunden gelegentlich auch einmal Hämoglobinurie auftreten kann, die bei verstärkter Dosis später ausbleibt, nachdem sie bei der ersten Applikation des Giftes aufgetreten war. Ein ähnliches Beispiel bietet mein Versuch IV. Bei demselben tritt in der ersten Versuchsreihe Ikterus auf, in dessen Verlauf die rothen Blutkörperchen der Zahl nach bis auf die Hälfte der ursprünglichen Menge zurückgehen und parallel damit sinkt der Gehalt des Blutes an Blutfarbstoff. Im Harn erhält man die Gallenfarbstoffreaktion noch 7 Tage lang nach dem Aufhören der Toluylendiaminapplikation. Der Hund wird wieder ganz gesund und, nachdem in der zweiten Versuchsreihe um 1,3 g Toluylendiamin mehr gegeben worden war als in der ersten, geht weder die Zahl der rothen Blutkörperchen, noch der Procentgehalt des Blutfarbstoffes im Blut zurück. Ausserdem erhält man in dieser Versuchsreihe niemals eine Gallenfarbstoffreaktion im Harn. Hier entsteht also gewissermassen eine Immunität des Blutes gegenüber dem Toluylendiamin, welches seine destruirende Wirkung von Anfang an auf das durch den vorhergehenden Versuch schon empfindlich gemachte Lebergewebe ausübt, sodass schon beim äusserlichen Sichtbarwerden des Ikterus

kein Gallenfarbstoff, sondern ein in jeder Beziehung verändertes Lebersekret erzeugt wird.

Bei Stadelmanns Schilderung seiner Versuchsreihen ist mir besonders der Umstand aufgefallen, dass er in der grossen Anzahl seiner Sektionsberichte von Magen- und Darmkatarrh bei innerlicher Verabreichung des Toluylendiamins und von Duodenalkatarrh bei subcutaner Injektion des Präparates gar keine Erwähnung thut, während dies bei meinen Versuchen eine regelmässige Erscheinung war, die mich bestimmte, ein besonderes Augenmerk darauf zu haben. Trotzdem sagt er auf S. 120 des erwähnten Buches, nachdem 6 Experimente geschildert waren, von denen in 3 Fällen Sektionen gemacht wurden, bei deren Befund er ausdrücklich betont, dass keine Gastroduodenalveränderungen vorlagen: „Die bisherigen Resultate, besonders die Sektionen, konnten so gedeutet werden, dass hier ein Resorptionsikterus vorliege, vielleicht durch Gastroduodenalkatarrh, wenn auch auffallend war, dass: 1) unsere Substanz selbst intravenös oder subcutan injicirt regelmässig eine Duodenitis mit Verschluss des Ductus choledochus hervorzurufen im Stande sei, 2) dieselbe dann immer so rasch ablaufe, ohne auch nur ein einziges Mal längere Zeit fortzubestehen.

Diese beiden Vermuthungen kann ich in Bezug auf ihre Richtigkeit auf Grund meiner Versuche vollauf bestätigen. Wie ich schon hervorhob, erzeugte die innerliche Verabreichung von Toluylendiamin regelmässig Gastroduodenalkatarrh, die subcutane Injektion des Präparates stets Duodenitis, die an der Einmündungsstelle des Ductus choledochus besonders stark ausgeprägt war und sich auf das ganze Duodenum und noch weiter erstreckte.

Für die Richtigkeit der Vermuthung Stadelmanns, dass das Toluylendiamin rasch aus dem Körper ausgeschieden wird und die dadurch entstandenen Schädigungen sich verhältnissmässig schnell ausgleichen, bilden meine Versuche IV, zum Theil auch I, II und III eine gute Stütze.

In Fällen von akuter Vergiftung mit Toluylendiamin, wie sie Stadelmann in seinen Experimenten No. 7, 8, 9, 35, 36, 37, 38 und in solchen von chronischer Toluylendiaminvergiftung, wie sie in Experimenten No. 39 (besonders betont: keine Injektion im Darm), 40, 41, 42, 43, 44 geschildert sind, ist bei den Sektionsberichten nichts von Gastroduodenitis oder Duodenitis berichtet und trotzdem schreibt er auf Seite 177 bei Schilderung der akuten Phosphorvergiftung: „eine gewisse Aehnlichkeit zwischen akuter Phosphorvergiftung und derjenigen nach Applikation von Toluylendiamin lässt sich nicht leugnen; in beiden Fällen finden sich Gastroduodenitis und Verfettung der Organe.“ Wie sich diese Behauptung mit seinen bereits erwähnten Sektionsergebnissen zusammenreimt, kann ich nicht finden. Ich nehme daher an, dass bei seinen Versuchen die Hunde entweder zu kleine Dosen Toluylendiamin bekommen haben und zu bald zur Sektion gekommen sind, oder dass bei der chronischen Toluylendiaminvergiftung die Zwischenräume, in denen das Gift verabreicht wurde, so gross waren, dass, bis die Thiere zur Sektion kamen, eine Ausgleichung im Organismus vor sich gehen konnte. Jedenfalls war es mir sehr angenehm, als ich nach Abschluss meiner Versuche in Schmidt's Jahrbüchern, Jahrg. 1896, No. 4, das Referat einer Abhandlung von Hunter[1]) über dieselben Untersuchungen, mit denen ich mich beschäftigt hatte, zu Gesicht bekam, das meine Resultate bezüglich der pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Vergiftung mit Toluylendiamin bestätigte.

Pick[2]) hat experimentelle Studien über Consistenzveränderungen der Galle bei Toluylendiaminvergiftung veröffent-

[1]) Williams Hunter im Journ. of Pathol. and Bakteriologie: „The aktion of toluylendiamin; a contribution to the pathologie of jaundice.“ III 3. Juli 1895.

[2]) Pick, „Zur Kenntniss des Toluylendiaminikterus“. Wien. klin. Wochenschr. V. 21. 1892.

licht. Bei seinen Versuchen ging er darauf aus, die Consistenz der Galle von Hunden, die mit Tol. vergiftet waren, zu bestimmen. Er stellte mit 9 Hunden Versuche an, denen er zum Theil Gallenfisteln anlegte. Die Vergiftung geschah durch eine einmalige, dem Körpergewicht der Thiere entsprechende Dosis bis zu 1 g Tol. Als Instrument zur Consistenzbestimmung der Galle benutzte er das Engler'sche Viscometer, wie es zur Consistenzbestimmung von Schmierölen benutzt wird. Er kam zu dem Resultat, dass eine nennenswerthe Consistenzvermehrung der Galle in der ersten Zeit der Vergiftung mit Tol. und im Beginn des Ikterus bei normalen Hunden nicht eintritt. Die Consistenzzunahme der Galle erfolgt so spät, dass Eindickung der Galle und Ikterus bei Toluylendiaminvergiftung nicht in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden können. Die geringe Zunahme der Viscosität der Galle, in den ersten 24—36 Stunden nach der Vergiftung, sei wohl kein so mächtiges Hinderniss, um die Rückstauung der Galle zu erklären. Er meint, dass für den Ikterus, bei dem in den Ausführungsgängen der Galle nirgends ein Hinderniss gefunden werden kann, der aber nach den Untersuchungen von Stadelmann unzweifelhaft hepatogen ist, ein anderes Princip gesucht werden müsse. Er hält die Aenderung der Flüssigkeitsströmung in der Leber für die Ursache, welche den Uebertritt der Galle in die Lymphgefässe begünstigt.

Diesen Ausführungen gegenüber wäre zu bemerken, dass bei meinen Versuchen, in denen ich täglich Tol. und zwar in gesteigerten Dosen verabreichte, Ikterus überhaupt frühestens nach 2 Tagen auftrat. Ich gebe gerne zu, dass eine bedeutende Consistenzzunahme der Galle bei Hunden, die mit einer einzigen, noch nicht einmal übermässig grossen, Dosis Toluylendiamin vergiftet wurden, in so kurzer Zeit nicht eintritt. Dies ist aber noch lange kein Beweis dafür, dass die Galle bei Toluylendiaminvergiftung keine solche Consistenzzunahme erfährt, dass diese ein Hinderniss für den natür-

lichen Abfluss derselben in den Darm werden kann. Nach meinen Versuchen dauerte es immer ziemlich lange, bis Ikterus äusserlich sichtbar wurde. Zu gleicher Zeit konnte dann aber auch gewöhnlich Gallenfarbstoff im Harn nachgewiesen werden. Dass in dieser Zeit unter Einwirkung immer neu zugeführten Giftes, das, wie wir wissen, ziemlich schnell ausgeschieden wird und zwar zuerst durch die Leber, eine consistentere Galle in der Gallenblase sich bilden kann, die zusammen mit anderen beeinträchtigenden Momenten (Schwellung der Duodenalschleimhaut und der Ausflussöffnung des Ductus choledochus) den regelrechten Abfluss der Galle hindert, ist begreiflich. Dazu kommt, dass unter dem Einfluss des mit der Galle ausgeschiedenen Giftes die Gallencapillaren widerstandsloser geworden sind, sodass sie beim geringsten Hinderniss von der Mündung des Ductus choledochus her ihren Inhalt in das umgebende Gewebe austreten lassen. Diese Widerstandslosigkeit muss mit der Heftigkeit der Giftwirkung zunehmen. So ist z. B. mein Versuch V und IVb zu erklären, bei welchen im Harn gar kein Gallenfarbstoff gefunden wird, nicht einmal ganz zu Anfang, wo der Ikterus äusserlich sichtbar wird. Es haben eben hier durch die Heftigkeit der Giftwirkung so schwere Schädigungen im Lebergewebe stattgefunden, dass das abnorme Leberzellenprodukt, weil der natürliche Abflussweg der Gallencapillaren zerstört ist, von den Lymphspalten direkt aufgenommen wird. Ein Beweis für die Herabsetzung der Widerstandsfähigkeit der Gallencapillaren durch das Toluylendiamin ist durch Versuch IV gegeben. Nach dem Aufhören der Toluylendiaminapplikation erholen sich die Leberzellen und secerniren allmählich wieder normale Galle. Je mehr dieses Produkt wieder seine normale Zusammensetzung annimmt, desto schwächer werden die Gallenfarbstoffreaktionen im Harn, bis diese überhaupt kein positives Resultat mehr geben. Damit ist bewiesen, dass die Galle wieder ihren natürlichen Abfluss durch die unterdessen wieder normal gewordenen Gallencapillaren in die Gallen-

gänge, in die Gallenblase, Ductus choledochus und Darm gefunden hat.

Fassen wir die Ergebnisse der Versuche zusammen, so können wir Folgendes feststellen:

1) Das Toluylendiamin wirkt in erster Linie zerstörend auf die rothen Blutkörperchen ein und zwar bei subcutaner Injektion schneller, als bei Einverleibung per os. Es kann beinahe die Hälfte der rothen Blutkörperchen aufgelöst werden.

2) Bei subcutaner Injektion wird das Gift zuerst durch die Leber ausgeschieden (Duodenitis von der Mündung des Ductus choledochus an). Bei der innerlichen Verabreichung zum grössten Theil auch, aber es dauert länger, bis die äusseren Erscheinungen des Ikterus und der Gallenfarbstoffausscheidung im Harn auftreten, da, wie es scheint, ein Theil davon im Darm verloren geht.

3) Der Ikterus tritt nach meinen Versuchen immer ziemlich spät auf, bei innerlicher Verabreichung des Giftes nach 3 und 4 Tagen, bei subcutaner Applicirung frühestens nach 48 Stunden, in den anderen Fällen am 3. und 5. Tag. Hämoglobinurie tritt bei der Katze erst 48 Stunden nach der ersten kräftigen Dosis auf.

4) Bei der innerlichen Verabreichung ruft Toluylendiamin zuerst einen Magen- und Darmkatarrh hervor. (Erbrechen, Inappetenz, dann erst Ikterus.)

5) Durch Einwirkung des Giftes wird die Galle entschieden zäher und consistenter in Folge eines Katarrhs in der Gallenblase und in dem Ductus choledochus, denn auf die Schleimhäute dieser Theile kann das mit der Galle ausgeschiedene Gift am längsten einwirken, weil in den stärkeren Graden der Vergiftung fast kein Abfluss von Galle in den Darm erfolgen kann.

6) Die Behinderung des Gallenabflusses in den Darm wird dadurch begünstigt, dass die Thiere sehr bald nach der Vergiftung keine Nahrung mehr zu sich nehmen und so

der physiologische Reiz zur Entleerung der Galle in den Darm wegfällt.

7) Am Anfang der Vergiftung scheint mehr Galle producirt zu werden; in den stärkeren Graden der Vergiftung tritt unter der Einwirkung des Giftes eine hochgradige fettige Degeneration der Leberzellen ein. Infolgedessen entsteht ein unfertiges, mit Toluylendiamin vermischtes Sekret der Leberzellen, welches die Gallenkapillaren in grösserem oder kleinerem Umfang zerstört, sodass es direkt in die Lymphbahnen und von da in die Blutbahn übertreten kann. Es wird dann durch die Nieren ausgeschieden und giebt im Harn keine Gallenfarbstoffreaktion und keine solche von Gallensäuren.

8) Das in die Blutbahn aufgenommene Sekret der Leber wirkt bei seiner Ausscheidung durch die Nieren zerstörend auf das Parenchym derselben ein.

9) Eine Ausscheidung des Giftes aus dem Körper erfolgt sehr schnell. Sobald mit der Vergiftung ausgesetzt wird, erholen sich die Thiere zusehends, bekommen wieder Appetit, der Ikterus verschwindet ganz und eine restitutio ad integrum kann erfolgen.

10) Gegen das Gift kann eine Art Immunität eintreten und zwar so, dass nach vollständiger Erholung des Thieres bei Wiederaufnahme des Versuchs die rothen Blutkörperchen gegen das Gift sich resistenter zeigen, während die Leberzellen und galleleitenden Gefässe empfindlicher gegen dasselbe werden, sodass gleich von Anfang der erneuten Vergiftung an das Sekret ein abnormes wird. Auch bei verhältnissmässig grossen Gaben scheint letzteres der Fall zu sein.

Der Toluylendiaminikterus ist ein hepatogener, erzeugt durch die schwere Schädigung der Leber selbst, durch den Duodenalkatarrh, in Verbindung mit dem Katarrh der Gallenblase und des Ductus choledochus.

Das Toluylendiamin, welches offenbar kein reiner chemischer Körper ist und dessen Farbstoff z. Th. vielleicht im Urin erscheint, ist aus diesem Grund für die Frage, ob

ein hämatogener Ikterus besteht oder nicht, nicht zu verwerthen, und alle diesbezüglichen Angaben Stadelmanns sind daher wertlos, da seine gegen die Existenz eines hämatogenen Ikterus ins Feld geführten Einwände wesentlich auf den Experimenten mit Toluylendiamin basiren.

Herr Prof. Dr. Bostroem hat in bereitwilligster Weise mir gestattet, diese Arbeit in seinem Institut auszuführen. Er hat mit grösstem Interesse ihren Entwicklungsgang verfolgt und alles nöthige Material mit ausserordentlicher Liberalität mir zur Verfügung gestellt. Es sei mir auch an dieser Stelle gestattet dafür meinen wärmsten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Ebenso aufrichtig danke ich auch dem Herrn Dr. Köppe und den Assistenten des Instituts, Herrn Dr. Vogler und Herrn Dr. Langguth, für die vielen Gefälligkeiten, die mir während des Entstehens der Arbeit von ihrer Seite zu Theil geworden sind.